



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4351.25.2017

Data ukończenia: 8 września 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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 2016 poz.1764) 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: Novartis Poland 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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 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

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AFL	aflibercept
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
BEW	bewacyzumab
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRT	grubości siatkówki w części centralnej (ang. central subfield thickness)
CSME	klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. clinically significant macular edema)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DME	cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema)
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	tablice badania ostrości wzroku (ang. early treatment diabetic retinopathy study)
FDA	ang. Food and Drug Administration
FK	fotokoagulacja
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKC	Niebieska Księga Cukrzycy
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAN	ranibizumab
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. 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 (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

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
TEAE	ang. treatment emergent adverse events
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.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
wAMD	mokra postać zwyrodnienia plamki związane z wiekiem (ang. wet age-related macular degeneration)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 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	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
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	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
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.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91
15.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2017.07.07
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.501.2017.13.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005
 - Wnioskowane wskazanie:
„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:

- PLN
-

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
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

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	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005
Kod ATC	S01LA04
Substancja czynna	ran bizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.
Droga podania	Wstrzyknięcie doszkliskowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ran bizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko VEGF typu A. Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A, zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji i wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO.

Źródło: ChPL Lucentis

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: pierwsze dopuszczenie do obrotu: 22.01.2007, w DME: 06.01 2011 FDA: pierwsze dopuszczenie do obrotu:30.06.2006, w DME: 03.08.2012
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. age-related macular degeneration). Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. choroidal neovascularisation). Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanego cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. diabetic macular oedema). Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. retinal vein occlusion) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. central RVO) lub jej gałęzi (BRVO, ang. branch RVO).
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania; • Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan); • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder) w każdym kraju członkowskim, powinien uzgodnić końcową treść materiałów edukacyjnych z lokalnymi władzami; ○ Przy wprowadzaniu oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Lucentis, MAH powinien zapewnić dostarczenie aktualnego zestawu informacji dla lekarza do wszystkich ośrodków okulistycznych, w których produkt leczniczy Lucentis może zostać zastosowany (szczegółowy opis elementów, które powinna zawierać informacja dla lekarzy znajduje się w ChPL Lucentis).

Źródło: ChPL Lucentis

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lucentis (ranibizumabu) nie był do tej pory przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny wnioskowanego leku we wskazaniu leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration, AMD).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego leku we wskazaniu: AMD.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 275/2014 z dnia 22 września 2014 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005, we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.</p> <p>Jednocześnie, Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005, we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia ranibizumabem do kosztu leczenia afliberceptem (Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający).”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Na podstawie uzyskanych wyników, zarówno z poszczególnych badań (dwa randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy: VIEW 1 i VIEW 2), jak i metaanalizy dostępnych danych, stwierdzono porównywalny profil skuteczności oraz bezpieczeństwa ranibizumabu i afliberceptu.</p> <p>Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (podstawowej) można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest droższe od stosowania afliberceptu w wariacie bez RSS, jak i wariacie z RSS. Potwierdzają to również obliczenia własne analityków AOTM.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 219/2014 z dnia 22 września 2014 r.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), 10 mg/ml, 1 fiolka, EAN: 5909990000005 w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10:H35.3)”, pod warunkiem obniżenia ceny leku.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne randomizowane badania kliniczne III fazy wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu i wnioskowanej interwencji w omawianym wskazaniu. Odnalezione międzynarodowe rekomendacje kliniczne i refundacyjne zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w omawianym wskazaniu. (...)</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wyższy koszt stosowania ranibizumabu w porównaniu do afliberceptu. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu jest znacznie niższa niż cena zbytu netto proponowana przez wnioskodawcę.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p> <p>Powyższe argumenty wskazują na zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia ran bizumabem. W ocenie prezesa koszty terapii ranibizumabem i koszty terapii afl berceptem powinny być porównywalne.”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ran bizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Z uwagi na udowodnioną skuteczność w leczeniu AMD i duże znaczenie społeczne tej choroby finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych jest zasadne, pod warunkiem zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.</p>	<p>Wobec braku dostatecznie pewnych dowodów dotyczących kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych ranibizumabu w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych leku Lucentis nie zawiera wielu informacji, istotnych dla oceny (w co najmniej 15 kwestiach). Dołączone do wniosku analizy nie są dostatecznie dobrej jakości, przede wszystkim w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, kosztów uzyskania efektywności i wpływu na budżet w scenariuszach: optymistycznym, pesymistycznym i neutralnym. Nie przedstawiono oceny kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia, związanych z wdrożeniem leczenia ran bizumabem, które powinny uwzględniać także większą częstość koniecznych wizyt u okulisty. Nie podano także charakterystyki populacji, która mogłaby odnieść największe korzyści z leczenia ran bizumabem.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Lucentis, ran bizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005 – [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1134.0 Ran bizumab (rozszerzenie o nowe wskazanie)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. diabetic macular edema) w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”
--------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 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) wiek powyżej 18. roku życia; 3) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 4) stężenie HbA1c $\leq 8\%$; 5) brak dominującej błony podsiatkówkowej; 6) brak aktywnych włóknisto-naczyniowych traktacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 7) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; 8) brak krwotoku do ciała szklстого wymagającego leczenia operacyjnego; 9) brak neowaskularyzacji tęczówki; 10) brak jaskry neowaskularnej; 11) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 12) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 13) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF: <ol style="list-style-type: none"> a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), b) dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) w obszarze poddołkowym, c) makulopatia niedokrwienna; 14) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
---------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS. Zdaniem Agencji zaproponowany RSS,

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

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 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 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 mikrołośniakami, 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 szklistkowo-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 indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki. [IOZ 2016].

Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia oraz, że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą [Stankiewicz]. W przypadku CSME brak jest danych epidemiologicznych dla Polski.

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 uwzględnioną w badaniach uwzględnionych w AKL, a kolorem zielonym populację wnioskowaną zgodnie z projektem programu lekowego.

Tabela 6. 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 = $85 + 50 \times \log(\text{ułamek Snellena})$
Prawidłowa ostrość wzroku	20/10	2,00	-0.30	100
	20/15	1,33	-0.12	91
	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 ślepota	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 anty-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].

3.4. 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.

Dane NFZ

Pacjenci z rozpoznaniem ICD – 10: H36.0 (sprawozdane jako rozpoznanie główne lub współistniejące):

2012 r.: 44 590

2013 r.: 48 491

2014 r.: 52 387

2015 r.: 54 246

2016 r.: 51 330

Komentarz Agencji

Dane NFZ wskazują, że liczebność populacji z wnioskowanym rozpoznaniem (ICD-10: H36.0) systematycznie rosła w latach 2012-2015 (średni wzrost liczebności w tym okresie wynosił ok 6,8%). Natomiast w 2016 r. populacja zmniejszyła się o ok 5,4% względem roku poprzedniego.

Dane ekspertów

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – KK w dziedzinie okulistyki	10-12 tys.	297
Dr hab. n. med. Jacek Robaszkiewicz – Prezes SZPZW	100 tys.	5 tys.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – KW w dziedzinie okulistyki	80 tys.	5 tys.

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - Prescrire International,
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - Trip DataBase,
 - UpToDate,
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO),
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD),

- International Council of Ophthalmology (ICO),
- American Academy of Ophthalmology (AAO),
- American Diabetes Association (ADA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 31.07.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2017 (Polska)	W ciężkich stadiach cukrzycowego obrzęku płamki stosuje się doszkliskowe iniekcje preparatów przeciwiał anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). <u>Iniekcje są wskazane jako leczenie I rzutu w każdej postaci cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka.</u>
PTO 2017 (Polska)	<p><u>Aktualne metody leczenia DME:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyniową, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy płamki. 2. Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia. 3. Podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF). 4. Terapia złożona. <p><u>Schemat postępowania w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamieny obrzęk płamki):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF 2. Laser mikropulsowy (gdy przeciwwskazania do anti-VEGF) 3. Kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia w oczach pseudofakijnych) <p><u>Terapia anti-VEGF</u></p> <p>W leczeniu DME wytyczne zalecają iniekcje doszkliskowe anti-VEGF: afliberceptu, ran bizumabu oraz bewacyzumabu (stosowanego off-label). VEGF pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Należy więc przyjąć, że jest to podstawowa, celowana terapia, która miejscowo obniża poziom VEGF. Stosowanie terapii za pomocą anti-VEGF jest szczególnie skuteczne w postaciach dołączkowych, ale i rozlanych. Najlepsze wyniki uzyskuje się we wczesnych postaciach DME, z dobrą ostrością wzroku. Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi metodami.</p> <p>Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki opiera się na 2 etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Proponowany schemat leczenia anti-VEGF</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie nasycające – polega na podaniu doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy 3-5 iniekcji doszkliskowych w odstępach miesięcznych. 2. Leczenie podtrzymujące – polega na podaniu doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy kolejne iniekcje doszkliskowe (ilość uzależniona od stanu klinicznego) w odstępach około 8-10 tygodniowych.
ICO 2017 (Świat)	<p><u>Wytyczne leczenia DME</u></p> <p>Silne rekomendacje (oparte o aktualne i wysokiej jakości dowody tj. badania kliniczne, badania przesiewowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed przystąpieniem do leczenia DME należy doprowadzić do jak najwyższej kontroli cukrzycy: stężenie HbA1c <7,5%, ustabilizowane ciśnienie tętnicze, brak dyslipidemii; - dla DME bez zajęcia dołka zaleca się obserwację do momentu zajęcia centralnego, nie jest dostępne leczenie w przypadku zmian w odległości 300-500 μm od centrum dołka; - dla DME z zajęciem centrum i dobrą ostrością widzenia (lepsza niż 6/9 lub 20/30) istnieją 3 opcje terapeutyczne: oceniane w trwających badaniach klinicznych, wnikliwa obserwacja połączona z leczeniem anti-VEGF tylko w przypadku zaostrzenia DME; leczenie anti-VEGF; laseroterapia w kombinacji z anti-VEGF (jeśli konieczne); - dla DME z zajęciem centrum i powiązaną utratą wzroku (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. Leczenie afliberceptem może wykazywać wyższą skuteczność w przypadku poprawy wzroku podczas terapii trwającej powyżej 1 roku, zwłaszcza w oczach z wyjściową ostrością wzroku 6/15 (20/50) lub gorszym. Jednak zaobserwowano, że po 2 latach terapii, terapia ranibizumabem osiąga podobne efekty jak terapia za pomocą afliberceptu. Pacjenci leczeni anti-VEGF powinni być monitorowani co miesiąc w celu rozważenia potrzeby dalszego leczenia. Zazwyczaj liczba podań wynosi 8-10 w pierwszym roku, 2 do 3 w drugim roku, 1 do 2 w trzecim roku, 0 do 1 w czwartym i piątym roku. W przypadku pacjentów, u których występuje przetrwały obrzęk pomimo leczenia anti-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniu. Rozważone może być wówczas także podanie triamcynolonu.
ADA 2017 (USA)	Iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF są zalecane u pacjentów z DME z zajęciem dołka (udowodniona wyższa skuteczność w porównaniu do fotokoagulacji laserowej w badaniach klinicznych).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAO 2016 (USA)	<p><u>DME z zajęciem centrum plamki</u></p> <p>-iniekcje doszkliskowe anti-VEGF.</p> <p><u>Klinicznie znamienne obrzęk plamki (CSME) w łagodnej/ umiarkowanej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej (NPDR):</u></p> <p>-fotokoagulacja ogniskowa i/lub grid również w terapii dodanej do anti-VEGF (ranibizumab) i kortykosteroidów (triamcynolon u pacjentów z pseudofakcją) (czasami zalecana);</p> <p>-anti-VEGF (czasami zalecane).</p>

W odnalezionych rekomendacjach w leczeniu DME z zajęciem dołka zarówno rekomendacje polskie (PTD, PTO) jak i międzynarodowe (ICO, ADA, AAO) zalecają stosowanie terapii za pomocą preparatów anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab (stosowany off-label) podawanych w iniekcjach doszkliskowych. Jednocześnie w żadnej z wyżej wymienionych rekomendacji nie wskazywano jednoznacznie wyższości któregośkolwiek preparatu anti-VEGF. W rekomendacji światowej ICO 2017 wskazano, że leczenie afliberceptem u pacjentów z DME z zajęciem centrum z powiązaną utratą wzroku (6/9 lub 20/30 i gorzej) może wykazywać wyższą skuteczność w przypadku poprawy wzroku podczas terapii trwającej powyżej 1 roku, zwłaszcza w oczach z wyjściową ostrością wzroku 6/15 (20/50) lub gorszym, jednocześnie wskazano, że po 2 latach terapii, ranibizumab osiąga podobne efekty jak terapia za pomocą afliberceptu. W zaleceniach PTO schemat postępowania w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamienne obrzęk plamki) obejmuje w pierwszej kolejności terapię doszkliskową anti-VEGF, następnie laser mikropulsowy (gdy występują przeciwwskazania do terapii anti-VEGF), kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia; w oczach pseudofakijnych).

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, z których 3 zostały dopuszczone decyzją Prezesa AOTMiT do dalszego postępowania. Szczegółowe informacje zawarte w opiniach eksperckich przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – KK w dziedzinie okulistyki	Dr hab. n. med. Jacek Robaszkiewicz – Prezes SZPZW	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – KW w dziedzinie okulistyki
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<ol style="list-style-type: none"> „Laseroterapia siatkówki Leki anti-VEGF podawane doszkliskowo Leczenie skojarzone (pkt 1,2,3,5) Leczenie operacyjne witrektomia Steroidy podawane doszkliskowo” 	<ol style="list-style-type: none"> „Fotokoagulacja laserowa Iniekcje anti-VEGF” 	<ol style="list-style-type: none"> „Laseroterapia klasyczna Steroidy – iniekcje doszkliskowe PPV Laseroterapia mikropulsowa”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Laseroterapia siatkówki”	„Fotokoagulacja laserowa”	„Laseroterapia klasyczna”
Technologia najskuteczniejsza stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie skojarzone”	„Iniekcje anti-VEGF”	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>„Ocena się, że ok 50% pacjentów z cukrzycą jest leczonych. Wynika to z faktu dostępności do leczenia, w związku z brakiem uregulowanego programu leczenia cukrzycowego obrzęku plamki i problemów finansowania najskuteczniejszych metod terapeutycznych. W przypadku retinopatii cukrzycowej i DME 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, Triamcinolon). Natomiast leki, które mają rejestrację</p>	<ul style="list-style-type: none"> „Brak dostępu do terapii o najwyższej skuteczności: iniekcje anti-VEGF; Fotokoagulacja dostępna dla pacjentów nie poprawi czynności wzrokowej; Brak możliwości zastosowania w DME z zajęciem centrum dołka (plamki) w konsekwencji takiego leczenia powstałaby nieodwracalna blizna.” 	„Umiarkowana skuteczność w porównaniu do inh bitorów VEGF”

Ekspert	Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – KK w dziedzinie okulistyki	Dr hab. n. med. Jacek Robaszkiewicz – Prezes SZPZW	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – KW w dziedzinie okulistyki
	w cukrzycy, pomimo najlepszej skuteczności udowodnionej w badaniach, z racji kosztów preparatu w ramach procedury B84, nie są stosowane. Brak opracowanego algorytmu postępowania wraz z nieusystematyzowanym leczeniem u pacjentów z cukrzycą generuje na końcu duży odsetek kosztochłonnych operacji, nie wspominając o progresji choroby i trwałym uszczerbku na zdrowiu, co przekłada się na zwiększenie nakładów finansowych na leczenie chirurgiczne choroby podstawowej i powikłań, ale także rehabilitację, pomoc w placówkach dla słabowidzących etc. Doświadczenie innych krajów pokazują, że uregulowania postępowania terapeutycznego u chorych z DME powodowało obniżenie wykonywanych operacji o 70%”		

3.6. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 poz. 71), aktualne na czas złożenia przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego, nie wskazuje, aby w jego ramach finansowana była jakakolwiek technologia w leczeniu populacji docelowej. RAN i AFL refundowane są w ramach programu lekowego, który obejmuje leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Powyższe informacje są aktualne na dzień przekazania niniejszej AWA - zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).

Według KK płk prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa: „W przypadku retinopatii cukrzycowej i DME 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, Triamcinolon)”.

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Fotokoagulacja laserowa	„Aktualnie przyjęty poziom finansowania świadczeń gwarantowanych umożliwia leczenie pacjentów z CSME w sposób rutynowy za pomocą fotokoagulacji laserowej oraz witrektomii. Wykorzystanie fotokoagulacji laserowej jest technologią rekomendowaną w przedmiotowej populacji przez wytyczne towarzystw zajmujących się problematyką leczenia DME, dlatego technologia ta w praktyce klinicznej będzie zastępowana przez ocenianą interwencję w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że fotokoagulacja laserowa jako technologia powszechnie stosowana w populacji docelowej, refundowana ze środków publicznych w Polsce oraz zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, spełnia kryteria komparatora określone zarówno przez rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA, jak i przez wytyczne HTA opracowane przez AOTMiT. Dlatego też fotokoagulacja laserowa stanowić będzie komparator dla ranibizumabu w ramach analiz HTA.”	Wybór zasadny ze względu na refundację oraz wskazanie fotokoagulacji w wytycznych praktyki klinicznych. Brak uwzględnienia terapii afliberceptem i bewacyzumabem (preparaty anti-VEGF; aflibecept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label) jako komparatora jest niezasadne , gdyż terapie te są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych i polskich, dodatkowo, zgodnie z opiniami ekspertów, mogą być refundowane w ramach JGP (bewacyzumab). Pominięcie triamcinolonu oraz innych steroidów podawanych doszkliskowo jako komparatorów zdaniem Agencji jest zasadne. Leki te, zarówno w wytycznych jak i w opiniach ekspertów klinicznych nie są stawiane jako równorzędne z lekami anti-VEGF czy fotokoagulacją laserową, są traktowane jako leki następnego wyboru.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. 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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem siatkówki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c \leq 8%.</p> <p>Dodatkowo pacjenci powinni spełniać następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak dominującej błony podsiatkówkowej, • brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąk, 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 szklonego wymagającego leczenia operacyjnego, • brak neowaskularyzacji tętnicówki, • brak jaskry neowaskularnej, • uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe, • brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie, • brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty VEGF (rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), DRIL w obszarze poddołkowym, makulopatia niedokrwienna)). <p>W przypadku braku badań odpowiadających ściśle populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace przeprowadzone na populacji szerszej, zgodnie z zasadą przeprowadzania oceny w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.</p>		Brak uwag. Zdefiniowane kryteria włączenia są zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Ran bizumab w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciach doszkliskowych (0,05 ml) co najmniej w 4-tygodniowych odstępach dla danego oka – do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Następnie pro re nata, tj. w zależności od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których wyniki uzyskane u pacjentów leczonych różnymi preparatami z rodziny anty-VEGF raportowano łącznie, bez analizy warstwowej dla poszczególnych interwencji, • badania porównujące różne dawki lub schematy tego samego leku (np. PRN vs T&E), • stosowanie RAN w dawkach innych niż zarejestrowane w EMA, • RAN lub FK stosowano w skojarzeniu z inną formą terapii (w tym RAN+FK). 	Brak uwag.
Komparatory	Fotokoagulacja laserowa w monoterapii.		Brak uwzględnienia terapii afliberceptem i bewacyzumabem (preparaty anty-VEGF; aflibercept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label) jako komparatora jest niezasadne, gdyż są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			i polskich, dodatkowo mogą być refundowane w ramach JGP (bewacyzumab). Pominięcie triamcinolonu oraz innych steroidów podawanych dożylnie jako komparatorów zdaniami Agencji jest zasadne. Leki te, zarówno w wytycznych jak i w opiniach ekspertów klinicznych nie są stawiane jako równorzędne z lekami anti-VEGF czy fotokoagulacją laserową, są traktowane jako leki następnego wyboru.
Punkty końcowe	<p><u>Analiza skuteczności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zmiana BCVA, -odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 5 liter, -odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 10 liter, -odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥ 15 liter, -odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 5 liter, -odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 10 liter, -odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥ 15 liter, -zmiana CRT, -utrata wzroku, -zmiana jakości życia (w skali NEI-VFQ, TTO, EQ-5D) <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -AE ogółem (okulistyczne, nieokulistyczne), -SAE ogółem (okulistyczne, nieokulistyczne), -zgon, -utrata z badania ogółem, -utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, -zdarzenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów, w dowolnym badaniu, -AE/SAE szczególnego zainteresowania klinicznego o charakterze układowym, związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF. 	-	Brak uwag.
Typ badań	<p>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem.</p> <p>Włączone zostaną także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji, w których dane dotyczące interwencji zestawiono ilościowo (metaanaliza, porównanie pośrednie) oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo RAN względem FK w codziennej praktyce klinicznej (dane typu real world data, RWD).</p>	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>W analizie uwzględnione zostaną dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań, w tym raporty z badań klinicznych.</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •badania opublikowane w języku polskim i angielskim, •badania, w których wyniki raportowano po co najmniej 6 mies., •badania w populacji mieszanej pod względem etiologii pogorszenia wzroku, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na jednostkę chorobową. 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews), stronę internetową CRD (Center for Reviews and Dissemination), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw okulistycznych i konferencji. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 19.04.2017 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews) z zastosowaniem haseł określających problem zdrowotny, interwencje (ranibizumab) oraz komparator (fotokoagulacja laserowa). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.07.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących ranibizumab (RAN) z fotokoagulacją laserową (FK) (LUCIDATE, READ-2, RED-ES, RESPOND, RESTORE, REVEAL, Turkoglu 2015). W AKL wnioskodawcy uwzględniono także 13 opracowań wtórnych umożliwiających ilościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RAN względem FK w populacji pacjentów z DME, w oparciu o wyniki kumulacji statystycznej – Abouammoh 2013, Avery 2015 Bong 2016, Chen 2014, Ford 2012, Ford 2013, Korobelnik 2015, Ollendorf 2013, Regnier 2014, Virgili 2014, Wang 2012, Yanagida 2014, Zhang 2016.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

Szczegółowa charakterystyka opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH”.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LUCIDATE</p> <p>(Comyn 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust I Novartis</p>	<p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek w UK) prospektywne badanie kliniczne.</p> <p><i>Randomizacja:</i> TAK (2:1)</p> <p><i>Zaślepienie:</i> pojedyncze zaślepienie (personel oceniający wyn ki)</p> <p><i>Typ hipotezy:</i> Superiority</p> <p><i>Okres obserwacji:</i> 48 tygodni</p> <p><i>Interwencje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ranibizumab (RAN) – doszkliskowe iniekcje w dawce 0,5 mg podawany w 1 dniu badania, 4 tyg. i 8 tyg. następnie podawano lek w razie potrzeby co zostało określone odpowiednimi kryteriami (max. 12 iniekcji), leczenie przerywano, jeżeli: BCVA spadło o 5 liter lub więcej lub jeżeli została osiągnięta maksymalna ostrość wzroku, OCT centralnej grubości siatkówki przekroczyło $\geq 300\mu\text{m}$; – fotokoagulacja laserowa (FK) – zabieg przeprowadzony 1, 12, 24, 36 dniu badania (zgodnie z wytycznymi ETDRS, przed zabiegiem wykonano angiografię fluorescencyjną, OCT, oraz badanie lekarskie), leczenie przerywano, jeżeli w 12, 24, 36 tyg. klinicznie istotny DME był obecny. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; – BCVA 55-79 liter wg ETRDS mierzony z 1 metra (ekwiwalent Snellena: 20/30- 20/80); – cukrzycowy obrzęk płamki obejmujący centrum płamki, OCT w podpolu centralnym $\geq 300\mu\text{m}$; – ciśnienie wewnątrzgałkowe mniejsze od 30 mmHg; – ostrość wzroku w oku nieleczonym $\geq 2/60$; – oko nielezione w badaniu nie było poddane terapii anty-VEGF oraz nie była ona planowana w ciągu przyszłych 12 mies.; – pacjenci nie byli leczeni za pomocą laseroterapii w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania. <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – niedokrwienie płamki; – obrzęk płamki nie spowodowany cukrzycą; – współistniejące choroby oczu; – zaćma, która może mieć wpływ na pogorszenie wzroku o ≥ 3 linie; – poziom HbA1c $> 11\%$; – niekontrolowana jaskra, afakia; – ciśnienie krwi $> 170/100$ mmHg; – zewnętrzne zakażenie gałki ocznej w tym zapalenie spojówek, gradówka lub ciężkie zapalenie powiek. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa RAN: 25 pt. (ukończyło 22 pt.) Grupa FK: 12 pt. (ukończyło 11 pt.)</p> <p><u>Utrata z badania</u></p> <p>W grupie RAN: 1 pt. zmarł, 1 wyjechał za granicę, 1 odmówił zgody na stosowanie antykoncepcji to wykluczało z udziału w badaniu. W grupie FK zmarł 1 pt.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – ocena funkcjonalnych i strukturalnych zmian w oku po 48 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnia zmiana ETDRS; – średnia zmiana OCT centralnej grubości siatkówki – profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>READ-2</p> <p>(Nguyen 2009, Nguyen 2010, Do 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johns Hopkins University, Juvenile Diabetes Research Foundation, Genentech Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe (14 ośrodków w USA) badanie II fazy.</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK (1:1:1) <u>Zaślepienie:</u> NIE <u>Typ hipotezy:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 6 msc. (follow-up przedłużono początkowo do 2 lat następnie do 3 lat, łączny okres obserwacji: 36 mies.) <u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAN: iniekcje doszkliskowe 0,5 mg na początku badania następnie w 1, 3 i 5 msc., po 6 msc. jeżeli grubość siatkówki $\geq 250 \mu\text{m}$ podawano RAN co 2 msc.; FK: zabieg wykonany na początku badania oraz w 3 msc. Jeśli grubość dołka była $\geq 250 \mu\text{m}$, po 6 msc. u pacjentów z grubością siatkówki dołka $\geq 250 \mu\text{m}$ stosowano RAN lub FK (FK pod warunkiem odstępu czasowego od ostatniego zabiegu wynoszącego 3 msc.); RAN+FK: RAN (0,5 mg) podawany na początku badania oraz po 3 msc., tydzień po każdym podaniu RAN wykonywano zabieg FK. po 6 msc. jeżeli grubość siatkówki $\geq 250 \mu\text{m}$ przyjmowali RAN (0,5 mg) co 3 msc. i FK za tydzień od podania lub jedynie RAN. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; – poziom HbA1c $>5,5\%$ w ciągu 12 mies. przed randomizacją; – wtórne zgrubienie siatkówki oka od cukrzycy (DMA) obejmujące centrum dołka; – diagnoza potwierdzona w obrazowaniu OCT; – grubość dołka $>250 \mu\text{m}$; – BCVA: 20/40-20/320 (ekwiwalent Snellena w oparciu o tablice EDTRS z odległości 4m) – brak innych przyczyn pogorszenia wzroku niż DME; – fotokoagulacja laserowa wg powinna zostać wstrzymana przez okres ≥ 3 msc. <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – fotokoagulacja panretinalna lub fotokoagulacja plamki w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania (badane oko); – iniekcje wewnątrzgałkowe lub okołococzne steroidów; – uczestnictwo wcześniejsze w badaniach z anti-VEGF; – inne choroby oczu wpływające na ostrość widzenia; – zwłókniona/poliferacyjna retinopatia cukrzycowa która cofnęła się po FK całej siatkówki lub kępki neowaskularyzacji siatkówki. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RAN: 42 pt. Grupa FK: 42 pt. Grupa RAN+FK: 42 pt.</p> <p><u>Utrata z badania</u> 24 pt. nie ukończyło 24 msc. badania (10 z grupy RAN z powodu: 4 pt. utrata follow-up, 1 pt. atak paniki podczas iniekcji doszkliskowej, 2 pt. przeprowadzka, 2 pt. niewystarczająca odp. na leczenie, 1 pt. zapalenie wnętrza gałki; 8 z grupy FK z powodu: 4pt utrata follow-up, 4 niewystarczająca odp. na leczenie; 10 z grupy RAN+FK z powodu: 2 pt. zgon, 2 pt. przeprowadzka, 2 pt. utrata follow-up, 3 pt. przerwa udział w badaniu).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnia zmiana BCVA początku w 6 miesiącu. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana BCVA w 3 msc. badania, – odsetek pacjentów z poprawą widzenia o 3 linie lub więcej w 3 msc.; – odsetek pacjentów z poprawą widzenia o 2 linie lub więcej w 6 msc. badania; – redukcja o 90% lub 50 % nadmiernej grubości siatkówki w dołku; – profil bezpieczeństwa.
<p>Re-Des</p> <p>(Lopez-Galvarez 2014- abstrakt, dane nieopublikowane: Novartis Re-Des)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (16 ośrodków w Hiszpanii) badanie kliniczne II fazy.</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK (1:1) <u>Zaślepienie:</u> NIE <u>Typ hipotezy:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 12 msc. <u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAN: iniekcje doszkliskowe w dawce 0,5 mg podawane w 1,30 i 60 dniu badania następnie podawany w razie potrzeby (pro re nata, ogółem max 12 dawek RAN) FK: pierwszy zabieg w dniu 1 badania, max zabiegi w ciągu badania w odstępie co 3 msc (ogółem max 4 zabiegi FK). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli pacjenci (≥ 18 lat); – pacjencie ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 lub 2 (zgodnie z wytycznymi ADA lub WHO); – HbA1c $\leq 11\%$; – pacjenci z zaburzeniami wzroku powstałymi na skutek DME w przynajmniej jednym oku u których wcześniejsze leczenie FK może być zaakceptowane, jeśli badacz stwierdzi, że badane oko może mieć dodatkowe korzyści po kolejnej terapii FK; BCVA w oku badanym między 25 a 78 liter w oparciu o tablice EDTR mierzone z odległości 4 metrów (odpowiednik na tablicach Snellen'a 20/320 i 20/32); CRT $\geq 250 \mu\text{m}$, osłabienie wzroku powstało na skutek DME; – leki na cukrzycę nie były zmieniane z doustnych na insulinę oraz są przyjmowane w stabilnej dawce minimum 3 miesiące przed badaniem <p><u>Kryteria wykluczenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe; – każde aktywne zapalenie; – zapalenie błony naczyniowej w wywiadzie; – uszkodzenie strukturalne w obrębie 500 mikronów centrum plamki 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – różnica RAN vs. FK w średnich zmianach BCVA w 12 msc. wzgl. wartości początkowej. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – odsetek pacjentów z poprawą BCVA po 12 miesiącach; – odsetek pacjentów z ostrością wzroku >73 liter po 12 miesiącach; – zmiany w grubości siatkówki; – profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> – neowaskularyzacja tęczówki – niekontrolowana jaskra w jednym z oczu (ciśnienie wewnątrzgałkowe >24 mmHg) <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RAN: 40 pt.; Grupa FK: 43 pt.</p> <p><u>Utrata z badania</u> Grupa RAN: 9/40 (22,5%); (z powodu: AEs: 2 pt. (5,0%); naruszenie protokołu: 5 pt. (12,5%); utrata z okresu follow-up: 2 pt. (5,0%)). Grupa FK: 11/43 (25,6%); (z powodu: AEs: 4 pt. (9,3%); nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: 1 pt. (2,3%); niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 pt. (2,3%); naruszenie protokołu: 4 pt. (9,3%); problemy administracyjne: 1 pt. (2,3%)).</p>	
<p>RESPOND</p> <p>(Berger 2015 Dane nieopublikowane: Novartis RESPOND)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (20 ośrodków w Kanadzie) badanie II fazy otwarte.</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK (1:1:1) <u>Zaślepienie:</u> NIE <u>Typ hipotezy:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 12 msc.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – RAN: 3 iniekcje doszkliskowe 0,5 mg podawane co miesiąc następnie podawano w razie potrzeby do momentu uzyskania stabilnej ostrości wzroku**; – FK: 1 zabieg w pierwszym dniu (mógł być podzielony na 2 sesje z przerwą 4 tyg.), następnie zabiegi wykonywano co 3 msc; – RAN+FK: podanie RAN i zabiegi FK jak w grupach monoterapii. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; – poziom HbA1c ≤10%; – zaburzenia widzenia związane z rozlany/ogniskowym DME w co najmniej jednym oku kwalifikujące się do FK; – BCVA wynoszące 78-39 liter wg. ETDRS z odległości 4m; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – inne choroby oczu wpływające na ostrość widzenia; – zapalenie wewnątrzgałkowe lub czynna infekcja oka w wywiadzie; – zapalenie błony naczyniowej oka; – niekontrolowana jaskra lub neowaskularyzacja siatkówki; – poliferacyjna retinopatia cukrzycowa w oku badanym; – zabieg FK w ciągu ostatnich 6 msc. przed badaniem, wirektomia lub operacja oka w wywiadzie; – udar lub choroby nerek w wywiadzie; – nieleczone nadciśnienie <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem 220 pacjentów (ITT) Grupa RAN: 75 (34,1%) pt.; Grupa FK: 72 (32%) pt.; Grupa RAN+FK: 73 (33,2%) pt.</p> <p><u>Utrata z badania***</u> 15 pacjentów z jednego ośrodka zostało wyłączonych z analiz z powodu naruszenia protokołu przez badacza. Dodatkowo 2 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu braku oceny poskriningowej.</p> <p>Grupa RAN: 5/80 pt. (6,3%) (z powodu: AEs: 1 pt. (1,3%); niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 pt. (1,3%); wycofanie z badania: 3 pt. (3,8%)). Grupa FK: 22/81 (27,2%) (z powodu: AEs: 2 pt. (2,5%); niezadawalający efekt terapeutyczny: 10 pt. (12,3%); wycofanie z badania: 4 pt. (4,9%); naruszenie protokołu: 2 (2,5%); utrata z okresu follow up: 1 (1,2%); inne powody: 3 (3,7%)). Grupa RAN+FK: 4/ 78 pt. (5,1%) (z powodu: niezadawalającego efektu terapeutycznego 2 pt. (2,6%); utrata okresu follow-up 1 (1,3%), wycofanie z badania 1 pt. (1,3%)).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnia zmiana BCVA po 12 msc. wzgl. wartości wyjściowej. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnia zmiana BCVA po 3, 6, 9, msc. wzgl. wartości wyjściowej; – zmiany w grubości siatkówki; – odsetek pacjentów którzy uzyskali poprawę ostrości wzroku o 15 liter (3 linie); – średnia zmiana jakości życia wg. VFQ-25; – profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RESTORE</p> <p>(Mitchell 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (73 ośrodki w Turcji, Kanadzie i Australii) badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK (1:1:1) <u>Zaślepienie:</u> DB <u>Typ hipotezy:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 12 msc (+ faza otwarta do 36 mies.) <u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RAN: iniekcje doszkliskowe w dawce 0,5 mg/ msc w co najmniej 3 kolejnych miesiącach następnie podawano RAN w razie potrzeby (tzw. schemat pro re nata) + pozorowana FK; - FK: zabieg wykonywany w 1 dniu badania (możliwość podzielenia na 2 sesje w odstępie 4 tyg.) następne zabiegi były wykonywane w zależności od ostrości wzroku w odstępach min. 3 m msc. + pozorowana iniekcja RAN - RAN+ FK <p>Do badania kwalifikowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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 ostrości widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny, w opinii badacza; - stabilne dawki leków na cukrzycę w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją i w trakcie badania. <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></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><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem 345 pacjentów Grupa RAN: 116 pt.; Grupa FK: 111 pt.; Grupa RAN+FK: 118 pt.</p> <p><u>Utrata z badania</u> Grupa RAN: 14/116 (12%) (z powodu: AEs: 5 pt. (4%); nieprawidłowości badań laboratoryjnych: 1 pt. (1%); niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 pt. (1%); zgon: 2 pt. (2%); wycofanie z badania: 4 pt. (3%); naruszenie protokołu: 1 (1%)). Grupa FK: 13/111 (12%) (z powodu: AE: 3 pt. (3%); niezadawalający efekt terapeutyczny 1 pt. (1%); zgon: 2 pt. (2%); wycofanie z badania: 7 pt. (6%)). Grupa RAN+FK: 15 (12,7%) (z powodu AEs: 3 pt. (2,5%); niezadawalający efekt terapeutyczny: 1 pt. (0,8%); wycofanie z badania: 7 pt. (5,9%); zgon: 2 pt. (1,7%); naruszenie protokołu: 1 pt. (0,8%)).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana BCVA od 1 miesiąca do 12.; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></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 NEI VFQ-25
<p>REVEAL</p> <p>(Ishibashi 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (52 ośrodki na terytorium Azji) badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK <u>Zaślepienie:</u> DB, <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy <u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RAN: 0,5 mg/msc. w co najmniej 3 kolejnych miesiącach, następnie podawano RAN raz w miesiącu aż do 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci (> 18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2 (wg wytycznych ADA lub WHO); - 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><u>Kryteria wykluczenia:</u></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; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana BCVA od 1 miesiąca do 12. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>uzyskania stabilnej ostrości wzroku + pozorowana FK;</p> <p>– FK: podawany pierwszego dnia badania (możliwość podzielenia zabiegu na 2 sesje) kolejne zabiegi wg zaleceń lekarza były wykonywane min. w 3 msc odstępach + pozorowana iniekcja RAN.</p> <p>– RAN iniekcje doszkliskowe w dawce 0,5 mg + FK;</p>	<p>– aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w jednym z oczu;</p> <p>– jakakolwiek czynna infekcja w jednym z oczu;</p> <p>– zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie;</p> <p>– niekontrolowana jaska w jednym z oczu;</p> <p>– PRP w ciągu 6 miesięcy lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu grid w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</p> <p>– niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub stęż. kreatyniny > 2,0 mg/dl;</p> <p>– ciśnienie krwi SBP > 160 mm Hg lub DBP > 100 mm Hg.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem 396 (390 pt. włączono do analizy skuteczności, 393 pt. analiza bezpieczeństwa) Grupa RAN: 133 pt.; Grupa RAN + FK: 132 pt.; Grupa FK: 131 pt.</p> <p><u>Utrata z badania</u> Grupa RAN: 10 pt. (7,5%) (z powodu: AEs: 4pt. (3%); wycofanie z badania: 4 pt. (3,0%); utrata okresu follow-up: 1 pt. (0,8%). Grupa RAN+FK: 18 pt. (13,6 %) (z powodu: AE 9 pt. (6,8%); nie przyjęcie ani jednej dawki leku 1 (8%); wycofanie z badania 2 pt. (1,5%); utrata z okresu follow-up 1 pt (0,8%); problemy związane z podaniem leku: 1 pt. (0,8%). Grupa FK: 23 (17,6%) (z powodu: AEs: 8 pt. (6,1%); niezadowalający efekt terapeutyczny 7 (5,3 %); wycofanie z badania: 5 pt. (3,8%); naruszenie protokołu 2 pt. (1,5%); utrata okresu follow-up: 1 pt (0,8%)).</p>	<p>w płynie podsiatkówkowym (obecność/brak płynu) po 12 mies.;</p> <p>– odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 liter po 12 mies.;</p> <p>– odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 15 liter po 12 mies.</p> <p>– odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenia o $\geq 10, \geq 15$ liter po 12 mies.;</p> <p>– jakość życia wg EQ-5D.</p>
<p>Turkoglu 2015 <i>(Turkoglu 2015)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Jednoośrodkowe (Turcja), badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Randomizacja:</u> TAK</p> <p><u>Zaślepienie:</u> bd.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> bd.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 msc.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>– RAN: iniekcje doszkliskowe w dawce 0,5 mg początkowo następnie podawano, jeśli: pogorszenie ostrości wzroku, nawrót lub przetrwałe podsiatkówkowe lub sródsiatkówkowe nagromadzenie płynu;</p> <p>– FK: pierwszy zabieg wykonany na początku badania kolejne zabiegi podawano, jeśli: pogorszenie ostrości wzroku, nawrót lub przetrwałe podsiatkówkowe lub sródsiatkówkowe nagromadzenie płynu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>– diagnoza CSME;</p> <p>– minimum 6 miesięcy okresu follow-up;</p> <p>– brak ogólnoustrojowej bądź okulistycznej choroby innej niż CSME, mogącej wpłynąć na jakość wzroku.</p> <p><u>Niektóre kryteria wykluczenia:</u></p> <p>– wcześniejsze iniekcje doszkliskowe w wywiadzie;</p> <p>– wcześniejsze zabiegi FK w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej lub CSME w wywiadzie;</p> <p>– obecność krwotoku do ciała szklistego w czasie skringingu;</p> <p>– powstanie krwotoku w trakcie trwania badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RAN: 35 pt.; Grupa FK: 35 pt.</p> <p><u>Utrata z badania:</u> bd.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>– porównanie zmiany VR-QoL do 6 miesięcy w grupach RAN i FK</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>– zmiany w ostrości widzenia (bliskiego i dalekiego);</p> <p>– zmiana grubości siatkówki;</p> <p>– ocena jakości życia wg. kwestionariusza VFQ-25.</p>

*kryteria wyłączenia: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00901186?term=red-es&rank=1>; **stabilna ostrość wzroku zdefiniowana jako: 1. Stabilny wyn k BCVA (zmiana BCVA ≤ 2 liter) w ciągu 3 kolejnych wizyt kontrolnych oraz brak niepożądanego płynu wewnątrzgałkowego lub 2. wyn k BCVA ≥ 73 liter (ekwiwalent Snellena 20/40) w ciągu 2 kolejnych wizyt oraz brak niepożądanego płynu wewnątrzgałkowego; *** dane dot. utraty z badania pochodzą z danych nieopubl kowanych Novartis Respond;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B dołączonym do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT wnioskodawca przeprowadził przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR.

Ocenę jakości badań randomizowanych: LUCIDATE, READ-2, Re-Des, RESPOND, RESTORE, REVEAL, Turkoglu 2015 wg. narzędzia Cochrane Collaboration przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Ocena badań RCT w skali Cochrane Collaboration.

Domena	LUCIDATE	READ-2	Re-Des	RESPOND	RESTORE	REVEAL	Turkoglu 2015
Cochrane Collaboration							
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Nie można określić	Nie można określić	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Nie można określić
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Nie można określić	Nie można określić	Nie można określić	Nie można określić	Nie można określić	Nie można określić
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko I rz. PK	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
	Nie można określić inne PK (tj. BCVA)						
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Nie można określić	Nie można określić	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Nie można określić

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 13 opracowań wtórnych umożliwiających ilościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RAN względem FK w populacji pacjentów z DME, w oparciu o wyniki kumulacji statystycznej. Poszczególne opracowania zostały ocenione w skali AMSTAR: Abouammoh 2013 – 6/11 pkt., Avery 2015 – 9/11 pkt., Bong 2016 – 5/11 pkt., Chen 2014 – 8/11 pkt., Ford 2012 – 9/11 pkt., Ford 2013 – 9/11 pkt., Korobelnik 2015 – 6/11 pkt., Ollendorf 2013 – 4/11 pkt., Regnier 2014 – 6/11 pkt., Virgili 2014 – 10/11 pkt., Wang 2012 – 9/11 pkt., Yanagida 2014 – 9/11 pkt., Zhang 2016 – 6/11 pkt.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Autorzy AKL wnioskodawcy nie wyszczególnili ograniczeń jakości wykorzystanych badań, ograniczenia AKL przedstawiono zbiorczo w rozdziale „4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, m. in. pod względem poziomu HbA1c (program lekowy: $\leq 8\%$; LUCIDATE, Re-Des: $\leq 11\%$; RESPOND, RESTORE, REVEAL: $\leq 10\%$; READ-2: $> 5,5\%$; Turkoglu: brak informacji), ostrości wzroku (program lekowy:

58-80 liter; LUCIDATE: 55-79 liter; READ-2: 25-70 liter; Re-Des: 25-78 liter; RESPOND, RESTORE, REVEAL: 39-78 liter; Turkoglu 2015 – brak informacji; patrz Tabela 6).

- Do badań LUCIDATE, READ-2, Re-Des włączano pacjentów z minimalną grubością siatkówki w polu centralnym (CRT) odpowiednio 300 μm , 250 μm i 250 μm . Program lekowy nie definiuje minimalnej wartości CRT.
- Z badania Turkoglu 2015 wykluczani byli pacjenci, którzy przeszli przed włączeniem do badania zabieg FK (w proponowanym PL brak takiego obostrzenia).
- W badaniach LUCIDATE, READ-2, Re-Des, i Turkoglu 2015 brało udział stosunkowo mało pacjentów (w ramieniu RAN od 25 do 42 pacjentów, w ramieniu FK od 12 do 43 pacjentów). W pozostałych badaniach liczba pacjentów była już wyższa (RESPOND: RAN – 75, FK – 72; RESTORE: RAN – 116, FK – 111; REVEAL: RAN – 133, FK – 131).
- Brak zaślepienia w uwzględnionych badaniach (poza badaniem RESTORE i REVEAL, gdzie pozorowano podanie RAN lub zabieg FK).
- Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta, zatem ich wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych rezultatów leczenia.
- Ograniczony i stosunkowo krótki czas obserwacji (6 miesięcy – Turkoglu 2015; 12 miesięcy – pozostałe badania), jedynie w badaniu READ-2 i RESTORE okres obserwacji został przedłużony do 36 miesięcy.
- Zastosowano metodę imputacji brakujących danych, polegającą na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. last observation carried forward).
- Z badania LUCIDATE wyłączani byli pacjenci, u których doszło do pogorszenia widzenia o 5 liter (1 linia), podczas gdy program lekowy definiuje kryterium wykluczenia jako spadek BCVA o minimum 2 linie, trwający co najmniej 2 miesiące.
- Badanie REVEAL przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej.
- Badanie LUCIDATE i Turkoglu 2015 zostały przeprowadzone tylko w jednym ośrodku, odpowiednio w Wielkiej Brytanii i Turcji.
- Brak badań oceniających skuteczność praktyczną.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dla każdego z badań wyniki obliczeń punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego. W przypadku punktów końcowych przedstawione za pomocą danych ciągłych przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów na koniec okresu obserwacji względem wartości początkowej lub wartości uśrednione dla odczytów dokonywanych od 1. do 12. miesiąca badania względem wartości początkowej (mean average change). Wartości median wnioskodawca prezentował wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie wnioskodawcy uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci wartości różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Zidentyfikowane badania oceniające RAN przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż wnioskowana, jednak w analizie klinicznej przedstawiono również wyniki w podgrupach, które wskazują, iż efekty terapeutyczne RAN dotyczyły wszystkich pacjentów niezależnie od postaci DME, wyjściowego BCVA, poziomu HbA1c czy obecności makulopatii niedokrwiennej. Z dużym prawdopodobieństwem można więc wnioskować, że zaprezentowane wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej będą dotyczyć również subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.”

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że analiza podgrup przeprowadzona przez autorów AKL nie wykazała różnic IS na korzyść RAN względem FK w subpopulacji pacjentów: 1) z wyjściowym poziomem HbA1c < 8% (pomimo sporej liczebności uwzględnionych pacjentów – RAN: 83-84 pacjentów, FK: 79-88 pacjentów); 2) BCVA >73 liter; 3) DME rozlane i BCVA > 73. Różnice IS uzyskano jedynie dla subpopulacji pacjentów z DME rozlanym oraz subpopulacji bez makulopatii niedokrwiennej.

W przypadku subpopulacji z BCVA > 73 liter zmiana odczytywanych liter na tablicy EDTRS wyrażona jako mean average change (średnia otrzymana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji względem wartości wyjściowej) była znamienne statystycznie wyższa w grupie RAN niż w FK w wyniku przeprowadzonej metaanalizy (MD= 3,26 [95%CI: 0,33; 6,19], p=0,029), natomiast brak jest IS w poszczególnych badaniach włączonych do tej metaanalizy.

Powyższe stawia w wątpliwość tezę autorów AKL wnioskodawcy.

2. „Poszczególne prace różniły się pod względem ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia uczestników badania oraz personelu (błąd wykonania), zaślepienia oceny punktów końcowych (błąd detekcji), niekompletności danych końcowych (błąd utraty) i selektywnego raportowania wyników, jednocześnie w dwóch badaniach (RESTORE i REVEAL) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich w/w domenach. Pomimo tego, uzyskane rezultaty w poszczególnych pracach były spójne.
3. Badania różniły się w obszarze analizy statystycznej. W większości prac ocena efektu terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji mITT, w jednej natomiast do populacji PP (badanie LUCIDATE o charakterze eksploracyjnym).
4. W badaniach READ-2 oraz Turkoglu 2015 wyniki raportowano dla 6-miesięcznego okresu leczenia. Dane te poddano kumulacji z wynikami pozostałych badań, w których czas trwania leczenia wynosił 12 mies. Niemniej dostępne dowody naukowe wskazują, iż w obu grupach efekty terapeutyczne uzyskane w ciągu pierwszych 6 mies. utrzymywały się w dłuższym horyzoncie czasowym, stąd kumulacja wyników z różnych okresów obserwacji wydaje się uprawniona.
5. W niektórych badaniach dane z publikacji dodatkowych różniły się od tych prezentowanych w publikacji głównej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako – nadrzędne traktowano – dane z publikacji głównej. W przypadku rozbieżności między zawartością abstraktów i/lub tabel a tekstem zasadniczym rozstrzygającą była również zawartość tekstu w publikacji głównej.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
7. Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Brak uwzględnienia leków anti-VEGF – afliberceptu oraz / lub bewacyzumabu jako komparatory.
- Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie RAN i FK w badaniach REVEAL i RESTORE 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).
- Autorzy analizy nie przedstawili dokładnego opisu metodyki przeprowadzonej metaanalizy danych, nie odniesiono się do przyczyn heterogeniczności uwzględnionych w metaanalizie badań, określono jedynie stopień heterogeniczności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**.

Jakość życia była analizowana jako **drugorzędowy punkt końcowy**.

Wyniki przedstawione poniżej odnoszą się do populacji ogólnej włączonej do badań, chyba że zaznaczono inaczej.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena jakości życia pacjentów

Wyniki wg. kwestionariusza EQ-5D

Jakość życia pacjentów określono za pomocą kwestionariusza EQ-5D w 3 badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy o akronimach: RESTORE, RESPOND, REVEAL. Narzędzie EQ-5D ocenia pięć wymiarów stanu zdrowia (mobilność, samoopiekę, wykonywanie codziennych czynności, ból / dyskomfort, lęk / depresję) w skali 3-punktowej (1 - brak problemów, 2 - umiarkowane problemy, 3 - skrajne problemy). EQ-5D zawiera także wizualną skalę analogową, w której stan zdrowia jest oceniany od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Poniższa tabela przedstawia wyniki kwestionariusza EQ-5D dla porównania RAN vs FK, różnice względem wartości wyjściowych oraz wynik metaanalizy uwzględnionych badań.

Tabela 14. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D dla porównania RAN vs FK, zmiana względem wartości wyjściowych.

Badanie	OB [msc.]	RAN		FK		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Ogółem							
RESTORE	12	bd	2,60 (bd)	bd	2,40 (bd)	0,20 [bd]	bd
RESPOND	12	bd	bd	bd	Bd	0 [0; 0,1]	bd
REVEAL	12	129	-1,10 (12,74)	125	1,00 (13,90)	-2,10 [-5,38; 1,18]	bd
Metaanaliza	12	bd	bd	bd	Bd	-0,0005 [-0,05; 0,05]	0,98
Test heterogeniczności: I ² =36%, p=0,2099							

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w przypadku poszczególnych badań jak i po przeprowadzeniu metaanalizy.

Wyniki wg. kwestionariusza NEI-VFQ 25

Kwestionariusz NEI VFQ-25 (ang. National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire), 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. Wyniki dla badań Turkoglu 2015, RESTORE i RESPOND, w których oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza NEI VFQ 25 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza VFQ-25 dla porównania RAN vs FK, zmiana względem wartości wyjściowych.

Badanie	OB [msc.]	RAN		FK		MD [95% CI]	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Aktywność związana z widzeniem do blizy							
Turkoglu 2015	6	35	7,50 (bd)	35	5,30 (bd)	2,20 [bd]	bd
RESTORE	12	114	9,00 (21,42)	108	1,10 (21,56)	5,6 [-0,5; 10,7]*	0,01*
Aktywność związana z widzeniem do dali							
Turkoglu 2015	6	35	8,00 (bd)	35	5,20 (bd)	2,80 [bd]	bd
RESTORE	12	114	5,30 (19,16)	108	0,40 (18,05)	4,9 [0,3; 9,6]	0,045
Ból gałki ocznej							
Turkoglu 2015	6	35	4,40 (bd)	35	2,80 (bd)	1,60 [bd]	bd

Funkcjonowanie społeczne							
Turkoglu 2015	6	35	4,10 (bd)	35	4,30 (bd)	-0,20 [bd]	bd
Ogólna ocena widzenia							
Turkoglu 2015	6	35	9,60 (bd)	35	5,50 (bd)	4,10 [bd]	bd
RESTORE	12	114	8,90 (16,42)	108	1,10 (15,00)	7,4 [3,8; 11]	0,0005
Ogólna ocena zdrowia							
Turkoglu 2015	6	35	2,40 (bd)	35	0,50 (bd)	1,90 [bd]	bd
Niezależność podczas codziennych aktywności							
Turkoglu 2015	6	35	3,10 (bd)	35	3,90 (bd)	-0,80 [bd]	bd
Trudność w prowadzeniu pojazdów							
Turkoglu 2015	6	35	2,10 (bd)	35	0,90 (bd)	1,20 [bd]	bd
Widzenie barw							
Turkoglu 2015	6	35	0,50 (bd)	35	0,50 (bd)	0,00 [bd]	bd
Widzenie peryferyjne							
Turkoglu 2015	6	35	4,20 (bd)	35	3,60 (bd)	0,6 [bd]	bd
Zależność							
Turkoglu 2015	6	35	2,30 (bd)	35	1,60 (bd)	0,70 [bd]	bd
Zdrowie psychiczne							
Turkoglu 2015	6	35	7,60 (bd)	35	2,00 (bd)	5,60 [bd]	bd
Wynik złożony							
Turkoglu 2015	6	35	6,30 (bd)	35	3,00 (bd)	3,30 [bd]**	bd
RESPOND	12	71	bd	62	bd	6,00 [2,7; 9,4]***	bd
RESTORE	12	114	5,0 (12,97)	108	0,60 (12,56)	4,10 [0,8; 7,4]	0,014
Metaanaliza	12	185	bd	170	bd	5,05 [2,68; 7,42]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,43							

* - wynik podany przez autorów badania, obliczenia Agencji sugerują, że wynik ten jest istotny statystycznie: MD=7,9 [2,24; 13,56], p=0,006;

** - w publikacji Turkoglu 2015 wykazano IS różnice pomiędzy grupami: p<0,03; *** - wyn k podany przez autorów badania, z powodu braku wystarczających danych niemożliwa była jego weryfikacja.

W badaniu Turkoglu 2015 poprawa jakości życia wg. kwestionariusza NEI VFQ-25 po 6 miesiącach badania względem wartości wyjściowej była wyższa w grupie pacjentów RAN w porównaniu z grupą FK w większości składowych kwestionariusza jak i w wyniku złożonym. W badaniu RESTORE po 12 miesiącach badania uzyskano IS różnice w zmianie jakości życia na korzyść RAN w przypadku: aktywności związanej z widzeniem do dali (MD=4,9 [95% CI: 0,3; 9,6]), ogólnej oceny widzenia (MD=7,4 [95% CI: 3,8; 11]) oraz w ramach ogólnej oceny (wynik złożony MD= 4,10 [95% CI: 0,8; 7,4]). Próba RESPOND raportowała znamienne statystycznie różnice na korzyść RAN w ramach wyniku ogólnego (wynik złożony MD= 6,00 [2,7; 9,4]). Metaanaliza badań: RESTORE i RESPOND wykazała IS różnice pomiędzy grupami na korzyść RAN (MD=5,05 [2,68; 7,42]).

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili również wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza TTO (ang. Time trade-off Questionnaire), należy jednak zwrócić uwagę, że metoda TTO nie służy do oceny jakości życia, lecz do oceny użyteczności stanu zdrowia.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

W badaniach włączonych do analizy klinicznej najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) wyrażoną jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicach EDTRS po 12/6 miesiącach względem wartości wyjściowej. Analizie poddano populację ogólną biorącą udział w badaniach oraz w podgrupach pacjentów, których charakterystyka była zbliżona do populacji wnioskowanej, czyli pacjenci z: poziomem HbA1c < 8%, BCVA >73 liter, rozlanym DME, pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej, DME rozlanym i BCVA ≥73 liter ETDRS. Przeprowadzono również analizę pacjentów z poprawą/pogorszeniem BCVA o 5, 10 i 15 liter odczytanych na tablicach EDTRS.

Populacja ogólna

Poniżej przedstawiono wyniki średniej zmiany BCVA w grupach RAN i FK, wyniki porównania interwencji oraz metaanalizy badań włączonych do analizy.

Tabela 16. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania dla porównania RAN vs FK.

Badanie	OB. [msc.]	RAN		FK		MD [95% CI]	p
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
LUCIDATE	11,1	22	6 (bd)	11	-0,9 (bd)	6,9 [bd]*	bd
READ-2	6	42	7,24 (bd)	42	-0,43 (bd)	7,67 [bd]*	0,0001*

Re-Des	12	40	8,7 (9,1)	43	4 (10,6)	4,70 [0,46; 8,94]**	0,08**
RESPOND	12	75	8,9 (7,99)	72	0,3 (13,52)	8,60 [4,99; 12,21]	<0,001
RESTORE	12	115	6,8 (8,3)	110	0,9 (11,4)	6,20 [3,60; 8,70]	<0,0001
REVEAL	12	133	6,6 (7,68)	128	1,8 (8,27)	4,90 [2,96; 6,84]	<0,0001
Metaanaliza	6-12	363	n/a	353	n/a	5,75 [4,40; 7,10]	<0,0001

Test heterogeniczności: I²= 13,89%, p=0,32

* - szacunki autorów AKL wnioskodawcy, z powodu brak danych (SD / CI) nie była możliwa weryfikacja, z tego powodu wyniki te należy interpretować z ostrożnością; ** - obliczenia Agencji sugerują IS przewagę RAN nad FK: MD = 4,7 [0,43; 8,97], p = 0,031

Wyniki metaanalizy badań Re-Des, RESPOND, RESTORE, REVEAL wykazały znamiennej statystycznie przewagę terapii RAN nad FK w przypadku średniej zmiany BCVA (MD= 5,75 [95% CI: 4,40; 7,10]). W poszczególnych badaniach (z wyjątkiem badań LUCIDATE i READ-2 nie zawierają wartości SD / CI co utrudnia ocenę wiarygodności wyniku) pacjenci z grupy RAN również uzyskiwali IS wyższą średnią zmianę odczytywanych liter na tablicy EDTRS względem wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami z grupy FK.

Analiza w podgrupach

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podgrup pacjentów wyodrębnionych w badaniach REVEAL i RESTORE które są najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej określonej przez wnioskowany program lekowy.

Tabela 17. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy EDTRS] – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na: wartość HbA1c < 8%, BCVA >73 liter, DME rozlane, pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej, DME rozlane oraz BCVA ≥73 liter ETDRS.

Badanie	OB. [msc.]	RAN		FK		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
HbA1c < 8%							
RESTORE	12*	83	6,5 (bd)	79	0,6 (bd)	n/a	bd
REVEAL	12*	84	6,4 (bd)	88	1,2 (bd)	n/a	bd
BCVA >73 liter							
RESTORE	12*	22	2,2 (5,16)**	17	-2,9 (11,13)**	5,10 [-0,61; 10,81]	bd
REVEAL	12*	12	2,1 (4,05)	10	-0,5 (4,08)	2,60 [-0,81; 6,01]	bd
Metaanaliza	12*	34	n/a	27	n/a	3,26 [0,33; 6,19]	0,029
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,46							
RESTORE	12	22	2,0 (7,04)**	17	-4,9 (16,90)**	6,90 [-1,66; 15,46]	bd
REVEAL	12	12	2,8 (5,65)**	10	0,50 (4,43)**	2,30 [-1,91; 6,51]	bd
Metaanaliza	12	34	n/a	27	n/a	3,20 [-0,58; 6,98]	0,097
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,34							
DME rozlane							
RESTORE	12*	45	6,40 (5,77)	52	-0,20 (8,94)	6,60 [3,64; 9,56]	bd
REVEAL	12*	90	6,20 (6,36)	75	1,00 (7,01)	5,20 [3,14; 7,26]	bd
Metaanaliza	12*	135	n/a	127	n/a	5,66 [3,97; 7,35]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,45							
RESTORE	12	45	7,10 (7,65)**	52	0,54 (12,04)**	6,56 [2,60; 10,52]	bd
REVEAL	12	90	7,00 (7,30)**	75	1,60 (7,97)**	5,40 [3,05; 7,75]	bd
Metaanaliza	12	135	n/a	127	n/a	5,70 [3,68; 7,72]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,62							
Pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej							
RESTORE	12*	35	7,20 (6,45)	42	1,60 (7,45)	5,60 [2,49; 8,71]	bd
REVEAL	12*	63	6,20 (5,87)	63	1,70 (6,43)	4,50 [2,35; 6,65]	bd
Metaanaliza	12*	98	n/a	105	n/a	4,86 [3,09; 6,62]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,57							
RESTORE [^]	12	81	6,30 (8,10)**	81	0,90 (13,14)**	5,40 [2,03; 8,76]	bd
REVEAL	12	97	6,9 (7,09)**	90	2,00 (8,16)**	4,90 [2,70; 7,10]	bd
DME rozlane i BCVA ≥73 liter ETDRS							
RESTORE	12*	9	1,4 (bd)***	4	-4,7 (bd)***	6,1 [bd]	bd

*Wartość uzyskana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji (mean average change) względem baseline;

Wartości odczytane z wykresu. Wartość SE przeliczono na SD; * dane pochodzą z niepublikowanych materiałów Novartis Respond;

[^]Autorzy badania RESTORE raportowali wyniki dla zmiany 12 tyg. vs baseline w podziale na podgrupy pacjentów z makulopatią niedokrwinną oraz pacjentów z jej brakiem oraz osoby u których nie podjęto diagnostyki makulopatii niedokrwiennej (N=97). Ze względu na brak danych dla zmiany wyłącznie w subpopulacji pacjentów bez makulopatii niedokrwiennej (n=35) nie przeprowadzono metaanalizy dostępnych wyników dla zmiany 12 msc. vs baseline.

W przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c < 8%; BCVA >73 liter; DME rozlane i BCVA > 73 litery nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami RAN i FK. U pacjentów z wyjściową BCVA >73 liter zmiana odczytywanych liter na tablicy EDTRS wyrażona jako mean average change (średnia otrzymana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji względem wartości wyjściowej) była statystycznie wyższa w grupie RAN niż w FK w wyniku przeprowadzonej metaanalizy (MD= 3,26 [95%CI: 0,33; 6,19], p=0,029), natomiast brak jest IS w poszczególnych badaniach włączonych do tej metaanalizy. Podgrupy pacjentów z DME typu rozlanego oraz bez makulopatii niedokrwiennej uzyskiwały wyższą poprawę BCVA w grupie interwencji niż w grupie komparatora, zarówno w poszczególnych badaniach jak i w wyniku metaanalizy różnice te były istotne statystycznie (DME rozlane: metaanaliza MD= 5,66 [95% CI: 3,97; 7,35], pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej MD= 4,86 [95% CI: 3,09; 6,62]).

W badaniu raportowano także odsetek oczu, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o ≥ 5 , 10, 15 odczytywanych liter na tablicy EDTRS. Szczegółowe wyniki przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 18. Odsetek oczu z poprawą BCVA dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB. [tyg.]	RAN	FK	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Poprawa BCVA o ≥ 5 liter						
READ-2	6	22/37 (60)	12/38 (32)	1,88 [1,10; 3,23]	NNT = 4 [3; 17]	bd
RESPOND	12	50/71 (70)	25/62 (40)	1,75 [1,25; 2,45]	NNT = 4 [3; 8]	bd
RESTORE	12	75/115 (65)	37/110 (34)	1,94 [1,44; 2,60]	NNT = 4 [3; 6]	bd
REVEAL	12	86/133 (65)	44/128 (34)	1,88 [1,44; 2,46]	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
Metaanaliza	6–12	233/356 (65)	118/338 (35)	1,87 [1,59; 2,20]	NNT = 4 [3; 5]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$, p=0,97						
Poprawa BCVA o ≥ 10 liter						
READ-2 ^a	6	17/37 (46)	2/38 (5)	8,73 [2,17; 35,17]	NNT = 3 [2; 5]	bd
RESPOND	12	37/71 (52)	10/62 (16)	3,23 [1,76; 5,95]	NNT = 3 [2; 5]	bd
RESTORE	12	43/115 (37)	17/110 (15)	2,42 [1,47; 3,98]	NNT = 5 [4; 10]	bd
REVEAL	12	45/133 (34)	17/128 (13)	2,55 [1,54; 4,21]	NNT = 5 [4; 10]	0,016
Metaanaliza	6–12	142/356 (40)	46/338 (14)	2,91 [2,16; 3,92]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2= 9,16\%$, p=0,35						
Poprawa BCVA o ≥ 15 liter						
READ-2	6	8/37 (22)	0/38 (0)	17,45 [1,04; 291,82]	NNT = 5 [3; 14]	bd
RESPOND	12	15/71 (21)	4/62 (6)	3,27 [1,15; 9,35]	NNT = 7 [4; 30]	bd
RESTORE	12	26/115 (23)	9/110 (8)	2,76 [1,36; 5,63]	NNT = 7 [5; 20]	bd
REVEAL	12	25/133 (19)	10/128 (8)	2,41 [1,20; 4,81]	NNT = 10 [6; 35]	0,0003
Metaanaliza	6–12	74/356 (21)	23/338 (7)	3,00 [1,94; 4,66]	NNT = 8 [6; 12]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$, p=0,58						

W przypadku wszystkich analizowanych badań uzyskiwano wyższy odsetek oczu z poprawą o 5, 10 i 15 liter w grupie pacjentów przyjmujących RAN niż w grupie poddającej się zabiegowi FK. Różnice uzyskane w poszczególnych badaniach jak i te uzyskane w wyniku metaanaliz są istotne statystycznie.

Tabela 19. Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB. [msc.]	RAN	FK	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter						
REVEAL	12	10/133 (8)	21/128 (16)	0,46 [0,22; 0,93]	NNT = 12 [6; 95]	<0,0001
Pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter						
RESTORE	12	4/115 (4)	14/110 (13)	0,27 [0,09; 0,80]	NNT = 11 [7; 46]	bd
REVEAL	12	4/133 (3)	8/128 (6)	0,48 [0,15; 1,56]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,0003
Metaanaliza	12	8/248 (3)	22/238 (9)	0,35 [0,16; 0,77]	NNT = 17 [10; 57]	0,009
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$, p=0,49						
Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter						
RESTORE	12	1/115 (1)	9/110 (8)	0,11 [0,01; 0,83]	NNT = 14 [8; 53]	bd
REVEAL	12	2/133 (2)	5/128 (4)	0,38 [0,08; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,0157
Metaanaliza	12	3/248 (1)	14/238 (6)	0,21 [0,06; 0,71]	NNT = 22 [13; 72]	0,0121
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$, p=0,32						

Pogorszenie BCVA o minimum 5 liter raportowano jedynie w badaniu REVEAL, uzyskano wynik IS na korzyść grupy RAN. Pogorszenie BCVA o minimum 10 i 15 liter raportowano w badaniach RESTORE i REVEAL, wyniki IS na korzyść RAN uzyskano w badaniu RESTORE oraz w metaanalizie obu badań, w przypadku wyników raportowanych w badaniu REVEAL wyniki nie były istotne statystycznie.

Tabela 20. Odsetek oczu z przejściową utratą wzroku

Badanie	OB. [tyg.]	RAN	FK	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Re-Des	12	1/39 (3)	0/43 (0)	3,30 [0,14; 78,71]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd

Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)

Średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) raportowano we wszystkich badaniach włączonych do AKL. Wyniki średniej zmiany CRT w poszczególnych badaniach oraz wyniki przeprowadzonej metaanalizy zawiera poniższa tabela.

Tabela 21. Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [µm] dla porównania RAN vs FK

Badanie	OB [msc.]	RAN		FK		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD) [µm]	N	Średnia (SD) [µm]		
LUCIDATE	11,1	22	-131,5 (98)	11	-102,9 (88,4)	-28,6 [-94,98; 37,78]	0,06
READ-2*	6	37	-106,3*	38	-82,8*	-23,5 [bd]	bd
Re-Des	12	40	-55,2 (62,2)	43	-21,9 (82,9)	-33,3 [-64,69; -1,91]	0,36
RESPOND	12	75	-143,5 (147)	72	-107,1 (155,72)	-36,4 [-85,4; 12,6]	bd
RESTORE	12	115	-118,7 (115,07)	110	-61,3 (132,29)	-61,5 [-93,8; -29,2]	0,0002
REVEAL	12	133	-132,5 (bd)	128	-58,6 (bd)	-73,9 [bd]**	<0,0001
Metaanaliza	11,1–12	252	n/a	236	n/a	-43,65 [-63,24; -24,07]	<0,0001

Test heterogeniczności: I²=0% p=0,60

* - Wartość wyjściowa dla FTH (ang. Foveal thickness) wynosiła 420µm w ramieniu RAN (N=37) oraz 437,6µm w ramieniu FK (N=38). Obliczenia własne wnioskodawcy, należy podkreślić brak miar rozrzutu SD / CI. ** - brak SD / CI uniemożliwia weryfikację

Wszystkie włączone badania raportowały większą redukcję CRT w grupie RAN niż w grupie FK po 6-12 miesiącach od rozpoczęcia badania. Tylko w przypadku badań Re-Des i RESTORE różnice na korzyść RAN była IS, w pozostałych badaniach: LUCIDATE, READ-2, RESPOND i REVEAL nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wynik przeprowadzonej metaanalizy badań wskazuje IS większe średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej w grupie RAN w porównaniu do FK (MD=-43,65 [95% CI: -63,24; -24,07]).

Analiza skuteczności długoterminowej

W przypadku 2 badań: RESTORE i READ-2 włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono w schemacie otwartej próby ocenę długookresowej skuteczności stosowania RAN. Faza przedłużona w obu badaniach następowała zaraz po zakończeniu fazy RCT i trwała w przypadku badania RESTORE - 24 miesiące, natomiast w badaniu READ-2 - 30 miesięcy (uwzględniając fazy RCT każdego z badań okres obserwacji pacjentów trwał łącznie 36 miesięcy). W fazie przedłużonej badania RESTORE wszyscy pacjenci przyjmowali RAN, który był przyjmowany w schemacie PRN (*pro re nata*, w razie potrzeby), możliwe było także leczenie FK schemacie PRN (wg protokołu EDTRS).

W badaniu READ-2 po zakończeniu 6 miesięcznej fazy RCT pacjenci z grupy RAN byli poddawani ocenie grubości siatkówki co 2 miesiące, w przypadku wyniku 250 µm lub wyższym wykonywano iniekcje doszkliskową RAN. Pacjenci z grupy FK również byli poddawani ocenie analogicznie do grupy RAN w przypadku grubości siatkówki wynoszącej 250 µm lub wyższym pacjenci mogli przyjmować iniekcje doszkliskowe lub kontynuować zabiegi laserowej fotokoagulacji (jeżeli poprzedni zabieg był minimum 3 miesiące wcześniej). Po 24 miesiącach skrócono okres oceny pacjentów do 1 miesiąca.

Ocena jakości życia pacjentów

Ocenę jakości życia pacjentów w fazie przedłużonej przeprowadzono jedynie w badaniu RESTORE z użyciem kwestionariusza NEI VFQ-25 (opisany wcześniej). Poniższa tabela przedstawia średnią zmianę jakości życia pacjentów na początku fazy przedłużonej w 12 msc. oraz na końcu w 36 msc. względem wartości uzyskanych na początku fazy RCT.

Tabela 22. Ocena jakości życia wg. kwestionariusza NEI VFQ-25 w badaniu RESTORE

Podskala NEI VFQ-25	OB [mies.]	RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Wynik złożony	12	83	6,5 (bd)	74	2,4 (bd)
	36	83	5,0 (bd)	74	3,9 (bd)
Widzenie ogólne	12	83	8,7 (bd)	74	1,6 (bd)
	36	83	6,0 (bd)	74	8,1 (bd)
Widzenie do blizy	12	83	10,7 (bd)	74	1,9 (bd)
	36	83	12,2 (bd)	74	8,4 (bd)
Widzenie do dali	12	83	6,4 (bd)	74	1,8 (bd)
	36	83	2,6 (bd)	74	3,5 (bd)

W badaniu RESTORE poprawa jakości życia pacjentów raportowana w 12 miesiącu względem wartości wyjściowej utrzymała się lub nieznacznie się zmniejszyła/ zwiększyła w 36 miesiącu w grupach wcześniej przyjmującej RAN lub FK. Pacjenci w grupie RAN-RAN uzyskali poprawę jakości życia (wynik złożony) o 6,5 pkt po 12 miesiącach, poprawa jakości życia po 36 miesiącach obniżyła się do wzrostu o 5,0 pkt względem wartości na początku badania. W przypadku grupy FK-RAN po 12 miesiącach obserwowano wzrost jakości życia o 2,4 pkt, natomiast po 36 miesiącach o 3,9 pkt względem wartości z początku badania.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Średnią zmianę BCVA podczas fazy przedłużonej raportowano w 24 i 36 miesiącu w przypadku badania RESTORE, natomiast w badaniu READ-2 dostępne były również dane po 12 miesiącach obserwacji (faza RCT w tym przypadku trwała 6 miesięcy). Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany BCVA w badaniach READ-2 i RESTORE w populacji ogólnej (oraz dla subpopulacji w badaniu RESTORE) oraz odsetek pacjentów z pogorszeniem/ poprawą oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA przedstawiają trzy tabele poniżej.

Tabela 23. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] na końcu badania dla porównania RAN vs FK.

OB [mies.]	READ-2				RESTORE			
	RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5		RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Baseline fazy przedłużonej	28	bd	22	bd	83	74,1 (9,46)	74	65,2 (11,86)
Zmiana koniec fazy RCT	28	7,18 (bd)	22	-0,31 (bd)	83	7,9 (7,4)	74	2,3 (9,6)
12	28	7,0 (bd)	22	2,39 (bd)	–	–	–	–
24	28	7,2 (bd)	22	3,0 (bd)	83	7,9 (9)	74	5,4 (9)
36	28	10,3 (bd)	22	1,4 (bd)	83	8,0 (1,11)	74	6,0 (1,09)

Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oceniana za pomocą tablic EDTRS utrzymywała się na stałym poziomie podczas trwania faz przedłużonych badań READ-2 i RESTORE zarówno w grupie uprzednio przyjmującej RAN jak i FK.

Tabela 24. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] względem wartości wyjściowych – wyniki fazy przedłużonej badania RESTORE w wyodrębnionych podgrupach pacjentów.

Podgrupa pacjentów	OBS [mies.]	RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Rozlana DME	24	32	7,0 (bd)	36	1,7 (bd)
	36	32	7,3 (bd)	36	2,6 (bd)
Nieobecne niedokrwienie siatkówki na początku badania	24	26	9,5 (bd)	35	3,0 (bd)
	36	26	10,0 (bd)	35	3,7(bd)
Ostrość widzenia na początku badania >73 [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS]	24	17	3,4 (4,9)	12	0,0 (6,9)
	36	17	3,6 (bd)	12	0,8 (bd)

W badaniu RESTORE średnia zmiana BCVA raportowana dla subpopulacji pacjentów z rozlanym DME, z nieobecnym niedokrwieniem siatkówki na początku badania czy ostrością widzenia na początku badania >73 liter EDTRS utrzymywała się na tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w obu analizowanych grupach.

Tabela 25. Odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE.

Punkt końcowy	OB [mies.]	READ-2		RESTORE	
		RAN 0,5 → RAN 0,5	FK → RAN 0,5	RAN 0,5 → RAN 0,5	FK → RAN 0,5
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Poprawa BCVA					
≥5 liter	24	15/28 (54)	12/22 (55)	55/86 (66)	37/74 (50)
	36	20/28 (71)	11/22 (50)	55/83 (66)	43/74 (58)
≥10 liter	24	12/28 (43)	5/22 (23)	35/83 (42)	25/74 (34)
	36	13/28 (46)	5/22 (23)	39/83 (47)	31/74 (42)
≥15 liter	24	7/28 (25)	2/22 (9)	24/83 (29)	14/74 (19)
	36	9/28 (32)	2/22 (9)	23/83 (28)	16/74 (22)
Pogorszenie BCVA					
≥5 liter	24	bd	bd	3/83 (4)	7/74 (10)
	36	bd	bd	4/83 (5)	11/74 (15)
≥10 liter	24	bd	bd	1/83 (1)	5/74 (7)
	36	bd	bd	2/83 (2)	6/74 (8)
≥15 liter	24	bd	bd	1/83 (1)	2/74 (3)
	36	bd	bd	1/83 (1)	2/74 (3)

W badaniach READ-2 i RESTORE w 24 miesiącu odsetek oczu z poprawą o ≥5 liter w grupach przyjmujących uprzednio RAN wynosił kolejno 54% oraz 66%, natomiast w przypadku wcześniejszych zabiegów FK wyniósł on 55% i 50%, w 36 miesiącu badania odsetek ten zwiększył się w grupie uprzednio przyjmującej RAN w badaniu READ-2 oraz FK-RAN badania RESTORE o 17% i 8%, natomiast w pozostałych grupach pozostał bez zmian (grupa RAN-RAN z badania RESTORE) lub odnotowano pogorszenie (grupa FK-RAN z badania READ-2). Odsetek oczu z poprawą o ≥10 i ≥15 liter w grupach RAN-RAN wyniósł w 24 miesiącu 42% i 43% dla poprawy o ≥10 liter oraz 25% i 29% dla poprawy o ≥15 liter, odpowiednio w badaniach READ-2 i RESTORE, odsetek ten nieznacznie wzrósł do 36 miesiąca (jedynie dla poprawy o ≥15 liter w badaniu RESTORE nastąpił spadek o 1%). W przypadku oczu poddanych w fazie RCT zabiegom FK: w badaniu READ-2 odsetek oczu z poprawą o ≥10 liter wyniósł 23% i 9% dla poprawy o ≥15 liter w 24 i 36 miesiącu (brak zmian między 24 i 36 miesiącem), w badaniu RESTORE poprawa o ≥10 liter odnotowana została u 34% oczu w 24 miesiącu i u 42% w 36 miesiącu (wzrost o 8%), poprawa o ≥15 liter wyniosła 19% w 24 miesiącu i nieznacznie wzrosła do 22% w 36 miesiącu.

W badaniu RESTORE odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5, 10, 15 liter pozostał na praktycznie tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w grupie RAN-RAN, natomiast w grupie FK-RAN odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5 liter wzrósł z 10% do 15%, a odsetek pacjentów z pogorszeniem o ≥ 10 i 15 liter praktycznie się nie zmienił między 24 i 36 miesiącem.

Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT)

Grubość siatkówki w polu centralnym w badaniu RSTORE i READ- 2 mierzono w 24 i 36 miesiącu fazy przedłużonej (w badani READ-2 dostępne były wyniki także dla 12 miesiąca). Szczegółowe zmiany CRT względem wartości wyjściowych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych [µm] – wyniki fazy przedłużonej badań READ-2 i RESTORE

OB [mies.]	READ-2				RESTORE			
	RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5		RAN 0,5 → RAN 0,5		FK → RAN 0,5	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Baseline fazy przedłużonej	28	314 (bd)	22	357 (bd)	83	303,9 (106,3)	74	343,4 (126,5)
Zmiana na koniec RCT	28	-100 (bd)	22	-101 (bd)	83	-127,8 (bd)	74	-63,3 (bd)
12	28	-71 (bd)*	22	-175 (bd)*	–	–	–	–
24	28	-62 (bd)*	22	-157 (bd)*	83	-140,6	74	-126,6
36	28	-132 (bd)*	22	-193 (bd)*	83	-142,1	74	-142,7
12→36	bd	bd	bd	bd	80	-14,6 (118,29)	72	-80,6 (107,86)

* – obliczenia własne wnioskodawcy

Grubość siatkówki w polu centralnym u pacjentów przyjmujących RAN w fazie RCT badania RESTORE utrzymywała się na zbliżonym poziomie od końca fazy RCT do 36 miesiąca leczenia, zaś w przypadku osób uprzednio leczonych FK po włączeniu RAN obserwowano dalszą redukcję CRT. W badaniu READ-2 po zakończeniu fazy RCT u pacjentów leczonych uprzednio RAN zaobserwowano niewielki wzrost grubości siatkówki w okresie do 24 miesiący, po czym w okresie od 24 do 36 miesiąca obniżenie CRT osiągnęło poziom wyższy niż na końcu fazy RCT. W grupie pacjentów leczonych uprzednio FK włączenie RAN spowodowało dalszą redukcję CRT względem wartości wyjściowych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W badaniach włączonych do analizy klinicznej po 6-12 miesiącach odnotowano 4 zgony w grupie RAN oraz 3 w grupie FK. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 27. Ryzyko zgonu dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Zgon	LUCIDATE	11,1	1/22 (5)	1/11 (9)	0,50 [0,03; 7,26]	-0,05 [-0,24; 0,15]	bd
	READ-2	6	0/42 (0)	0/42 (0)	n/a	n/a	bd
	RESPOND	12	0/80 (0)	0/79 (0)	n/a	n/a	bd
	RESTORE	12	2/115 (2)	2/110 (2)	0,96 [0,14; 6,67]	-0,001 [-0,04; 0,03]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	0/128 (0)	2,89 [0,12; 70,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Metaanaliza	6-12	4/392 (1)	3/370 (1)	1,04 [0,31; 3,51]	0,001 [-0,02; 0,02]	0,95
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,95							

W badaniu LUCIDATE odnotowano 1 zgon w grupie interwencji oraz 1 zgon w grupie komparatora, według autorów badania żaden nie był związany w stosowanym leczeniu. Próba READ-2 i REPOOND nie raportowała przypadków zgonu w grupach RAN i FK, jeden zgon w badaniu READ-2 został odnotowany w grupie RAN+FK (nie uwzględnionej w niniejszych analizach) który był spowodowany udarem mózgu (u pacjenta występowała choroba sercowo-naczyniowa). W badaniu RESTORE zgony w grupie RAN były spowodowane niewydolnością krążeniowo-oddechową (n=1), udar mózgu (n=1), 2 pacjentów zmarło z grupy FK jeden z powodu zawału serca, przyczyna śmierci 2 pacjenta nie jest znana. Jeden zgon w badaniu REVEAL nastąpił na skutek ciężkiego krwawienia wewnątrzczaszkowego będącego następstwem wypadku drogowego, który w ocenie badacza nie był związany z iniekcjami doszkliskowymi RAN.

We wszystkich badaniach nie odnotowano różnic IS w występowaniu zgonów, wynik przeprowadzonej metaanalizy badań również nie wskazywał IS różnic.

Zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania

Raportowane zdarzenia niepożądane (AE) podzielono na: zdarzenie niepożądane ogółem, nieokulistyczne i okulistyczne oraz na ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): ogółem, nieokulistyczne i okulistyczne. W badaniach analizowano utratę pacjentów z badania ogółem oraz z powodu AE. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
AE ogółem	RED-ES (TEAE)	12	19/39 (49)	18/43 (42)	1,16 [0,72; 1,88]	0,07 [-0,15; 0,28]	bd
	RESPOND	12	53/75 (71)	44/74 (59)	1,19 [0,94; 1,51]	0,11 [-0,04; 0,26]	bd
	Metaanaliza	12	72/114 (63)	62/117 (53)	1,18 [0,95; 1,47]	0,10 [-0,03; 0,22]	0,13
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,94							
AE nieokulistyczne (ogółem)	RESTORE	12	67/115 (58)	68/110 (62)	0,94 [0,76; 1,17]	-0,04 [-0,16; 0,09]	bd
	REVEAL	12	69/133 (52)	69/128 (54)	0,96 [0,77; 1,21]	-0,02 [-0,14; 0,10]	bd
	Metaanaliza	12	136/248 (55)	137/238 (58)	0,95 [0,81; 1,11]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,54
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,90							
AE okulistyczne (ogółem)	READ-2	6	1/42 (2)	5/42 (12)	0,20 [0,02; 1,64]	-0,10 [-0,20; 0,01]	bd
	RED-ES	12	8/39 (21)	6/43 (14)	1,47 [0,56; 3,86]	0,07 [-0,10; 0,23]	bd
	RESPOND	12	28/75 (37)	22/74 (30)	1,26 [0,80; 1,98]	0,08 [-0,08; 0,23]	bd
	RESTORE	12	49/115 (43)	43/110 (39)	1,09 [0,80; 1,49]	0,04 [-0,09; 0,16]	bd
	REVEAL	12	43/133 (32)	28/128 (22)	1,48 [0,98; 2,23]	0,10 [-0,002; 0,21]	bd
	Metaanaliza	6-12	129/404 (32)	104/397 (26)	1,21 [0,98; 1,49]	0,05 [-0,01; 0,12]	0,08
Test heterogeniczności: I ² = 7,7% p = 0,36							
SAE (ogółem)	READ-2	6	0/42 (0)	0/42 (0)	n/a	n/a	bd
	RED-ES	12	3/39 (8)	2/43 (5)	1,65 [0,29; 9,38]	0,03 [-0,07; 0,14]	bd
	RESPOND	12	11/80 (14)	6/79 (8)	1,81 [0,70; 4,66]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
	RESTORE	12	26/115 (23)	17/110 (15)	1,46 [0,84; 2,54]	0,07 [-0,03; 0,17]	bd
	REVEAL	12	21/133 (16)	19/128 (15)	1,06 [0,60; 1,88]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd
	Metaanaliza	6-12	61/409 (15)	44/402 (11)	1,34 [0,94; 1,91]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,11
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,88							
SAE nieokulistyczne (ogółem)	RESTORE	12	23/115 (20)	15/110 (14)	1,47 [0,81; 2,66]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
	REVEAL	12	14/133 (11)	18/128 (14)	0,75 [0,39; 1,44]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
	Metaanaliza	12	37/248 (15)	33/238 (14)	1,06 [0,55; 2,05]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,86

		Test heterogeniczności: I ² = 54,9% p= 0,14					
SAE okulistyczne (ogółem)	LUCIDATE	11,1	0/22 (0)	0/11 (0)	n/a	n/a	bd
	RESTORE	12	0/115 (0)	2/110 (2)	0,19 [0,01; 3,94]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	REVEAL	12	1/133 (1)	1/128 (1)	0,96 [0,06; 15,22]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	11,1-12	1/270 (0,4)	3/249 (1)	0,43 [0,08; 2,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,33
		Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,74					
Utrata z badania ogółem	LUCIDATE	11,1	3/25 (12)	1/12 (8)	1,44 [0,17; 12,44]	0,04 [-0,17; 0,24]	bd
	READ-2	6	5/42 (12)	4/42 (10)	1,25 [0,36; 4,33]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd
	RED-ES	12	9/40 (23)	11/43 (26)	0,88 [0,41; 1,90]	-0,03 [-0,21; 0,15]	bd
	RESPOND	12	5/80 (6)	22/81 (27)	0,23 [0,09; 0,58]	NNT = 5 [4; 11]	bd
	RESTORE	12	14/116 (12)	13/111 (12)	1,03 [0,51; 2,09]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd
	REVEAL	12	10/133 (8)	23/131 (18)	0,43 [0,21; 0,86]	NNT = 10 [6; 47]	bd
	Metaanaliza	6-12	46/436 (11)	74/420 (18)	0,66 [0,38; 1,14]	-0,06 [-0,13; 0,02]	0,13
		Test heterogeniczności: I ² = 50,9% p= 0,07					
Utrata z badania z powodu AE	READ 2	6	1/42 (2)	0/42 (0)	3,00 [0,13; 71,61]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
	RED-ES	12	1/39 (3)	4/43 (9)	0,28 [0,03; 2,36]	-0,07 [-0,17; 0,03]	bd
	RESPOND	12	1/75 (1)	4/74 (5)	0,25 [0,03; 2,16]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
	RESTORE	12	5/115 (4)	3/110 (3)	1,59 [0,39; 6,51]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
	REVEAL	12	4/133 (3)	8/131 (6)	0,49 [0,15; 1,60]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
	Metaanaliza	6-12	12/404 (3)	19/400 (5)	0,64 [0,32; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,21
		Test heterogeniczności: I ² = 1,3% p= 0,40					

TEAE – ang. treatment emergent adverse events

W analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między RAN a FK w każdym z okresów obserwacji, również przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza nie wykazała różnic IS. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu AE metaanalizy badań nie wykazały znamiennej statystycznie różnic pomiędzy kohortami, jedynie w badaniach RESPOND i REVEAL odnotowano istotnie niższy odsetek utraty pacjentów w grupie RAN.

Analizie statystycznej poddano również poszczególne zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w którymkolwiek z badań u powyżej 10% pacjentów (w przypadku wystąpienia w jednym badaniu danego AE u $\geq 10\%$ pacjentów, przedstawiano wyniki dla tego AE z innych badań niezależnie u jakiego odsetka pacjentów po czym przeprowadzono metaanalizę wyników). Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 29. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Ból oka	RESPOND	12	3/75 (4)	0/74 (0)	6,91 [0,36; 131,45]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
	RESTORE	12	13/115 (11)	12/110 (11)	1,04 [0,49; 2,17]	0,004 [-0,08; 0,09]	bd
	REVEAL	12	4/133 (3)	2/128 (2)	1,92 [0,36; 10,33]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Metaanaliza	12	20/323 (6)	14/312 (4)	1,36 [0,71; 2,58]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,35
		Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,40					
Krwawienie doszkliskowe	READ-2	6	1/42 (2)	4/42 (10)	0,25 [0,03; 2,14]	-0,07 [-0,17; 0,03]	bd
	RED-ES	12	1/39 (3)	1/43 (2)	1,10 [0,07; 17,04]	0,002 [-0,06; 0,07]	bd
	RESPOND	12	2/75 (3)	7/74 (9)	0,28 [0,06; 1,31]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
	REVEAL	12	2/133 (2)	4/128 (3)	0,48 [0,09; 2,58]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	Metaanaliza	6-12	6/289 (2)	16/287 (6)	0,37 [0,15; 0,94]	NNT=29 [16; 254]	0,04
		Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,81					
Krwawienie podspojówkowe	RESPOND	12	6/75 (8)	2/74 (3)	2,96 [0,62; 14,20]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
	RESTORE	12	8/115 (7)	0/110 (0)	16,27 [0,95; 278,50]	NNH=14 [8; 49]	bd
	REVEAL	12	17/133 (13)	7/128 (5)	2,34 [1,003; 5,45]	NNH=13 [7; 246]	bd
	Metaanaliza	12	31/323 (10)	9/312 (3)	3,20 [1,58; 6,49]	NNH=14 [9; 33]	0,001
		Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,41					
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	RESPOND	12	10/75 (13)	3/74 (4)	3,29 [0,94; 11,47]	NNH=10 [5; 270]	bd
Zapalenie nosogardzieli	RESPOND	12	5/75 (7)	4/74 (5)	1,23 [0,34; 4,41]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
	RESTORE	12	11/115 (10)	16/110 (15)	0,66 [0,32; 1,35]	-0,05 [-0,13; 0,04]	bd
	REVEAL	12	10/133 (8)	8/128 (6)	1,20 [0,49; 2,95]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	Metaanaliza	12	26/323 (8)	28/312 (9)	0,89 [0,54; 1,49]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,67
		Test heterogeniczności: I ² = 0% p= 0,51					

Na podstawie wyników z poszczególnych badań oraz metaanaliz wykazano, że stosowanie RAN w porównaniu do FK wiązało się z IS różnicami w odniesieniu do:

- krwawienie doszkliskowe występowało istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN (wynik metaanalizy: **RR = 0,37 [95% CI: 0,15, 0,94]**);
- odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie krwawień podspojówkowych w grupie RAN (REVEAL: **RR=2,34 [95% CI: 1,003; 5,45]**, wynik metaanalizy: **3,20 [95% CI: 1,58; 6,49]**)

Tabela 30. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z badań dla porównania RAN vs FK

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Krwawienie doszkliskowe	RESPOND	12	0/75 (0)	2/74 (3)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
	REVEAL	12	0/133 (0)	1/128 (1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	Metaanaliza	12	0/208 (0)	3/202 (1)	0,24 [0,03; 2,17]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,21
Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,83							

W grupie RAN nie odnotowano przypadków ciężkich krwawień doszkliskowych w badaniach RESPOND i REVEAL natomiast w przypadku grup FK wystąpiły 3 ciężkie krwawienia doszkliskowe. Nie odnotowano IS różnic w występowaniu ciężkich krwawień doszkliskowych pomiędzy badanymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa długoterminowego - RESTORE

Profil bezpieczeństwa fazy przedłużonej raportowano w 24 i 36 miesiącu. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania RESTORE.

Punkt końcowy		OBS - 24 msc.		OBS - 36 msc.	
		RAN 0,5→RAN 0,5	FK→RAN 0,5	RAN 0,5→RAN 0,5	FK→RAN 0,5
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ogólny profil bezpieczeństwa					
Zdarzenia niepożądane okulistyczne	AE	45/83 (54)	39/74 (53)	55/83 (66)	45/74 (61)
	SAE	0/83 (0)	2/74 (3)	2/83 (2)	3/74 (4)
Zdarzenia niepożądane nieokulistyczne	AE	58/83 (70)	59/74 (80)	69/83 (83)	61/74 (82)
	SAE	20/83 (24)	17/74 (23)	30/83 (36)	27/74 (37)
Utrata z badania	Ogółem	5/83 (6)	8/74 (11)	10/83 (12)	11/74 (15)
	z powodu AE	1/83 (1)	2/74 (3)	4/83 (5)	6/74 (7)
Zgony		0/83 (0)	2/74 (3)	2/83 (2)	3/74 (4)
AE okulistyczne (1-24/36 msc.)					
Ból oka		14/83 (17)	12/74 (16)	14 (17)	14 (19)
Krwotok doszkliskowy		8/83 (10)	0/74 (0)	9 (11)	0 (0)
Przekrwienie spojówek		8/83 (10)	6/74 (8)	9 (11)	6 (8)
Zaćma		5/83 (6)	11/74 (15)	9 (11)	13 (18)
Nasilenie DME		5/83 (6)	3/74 (4)	5 (6)	3 (4)
Uczucie ciała obcego w oku		5/83 (6)	2/74 (3)	5 (6)	2 (3)
Wydzielina z oka		2/83 (2,4)	2/74 (3)	4 (5)	6 (8)
Świąd oka		2/83 (2,4)	5/74 (7)	2 (2)	5 (7)
Zwiększone łzawienie		2/83 (2,4)	4/74 (5)	3 (4)	5 (6,8)
AE nieokulistyczne (1-24/36 msc.)					
Zapalenie nosogardzieli		13/83 (16)	19/74 (26)	17/83 (21)	21/74 (28)
Nadciśnienie		10/83 (12)	6/74 (8)	12/83 (15)	9/74 (12)
Ból stawów		6/83 (7)	3/74 (4)	6/83 (7)	3/74 (4)
Grypa		6/83 (7)	10/74 (14)	9/83 (11)	13/74 (18)
Ból pleców		5/83 (6)	7/74 (10)	3/83 (4)	5/74 (7)
Upadki		5/83 (6)	3/74 (4)	7/83 (8)	5/74 (7)
Ból kończyn		5/83 (6)	0/74 (0)	6/83 (7)	0/74 (0)
Ból głowy		3/83 (4)	4/74 (5)	3/83 (4)	6/74 (8)
Kaszel		2/83 (2)	4/74 (5)	3/83 (4)	6/74 (8)
Zawroty głowy		bd.	bd.	2/83 (2,4)	4/74 (5)
Niewydolność nerek		bd.	bd.	0/83 (0,0)	4/74 (5)
AE o charakterze układowym, związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF					
Białkomocz	AE	1/83 (1)	0/74 (0)	1/83 (1)	0/74 (0)
Krwawienie poza okiem	AE	7/83 (8)	3/74 (4)	9/83 (11)	4/74 (5)
Migotanie przedsionków	SAE	-	-	1/83 (1)	0/74 (0)
Nadciśnienie	AE	10/83 (12)	6/74 (8)	12/83 (15)	9/74 (12)
	SAE	0/83 (0)	0/74 (0)	0/83 (0)	1/74 (1)
Niewydolność serca	AE	-	-	2/83 (2)	4/74 (5)
	SAE	1/83 (1)	2/74 (3)	1/83 (1)	4/74 (5)
Przemijający atak niedokrwienny	SAE	-	-	0/83 (0)	1/74 (1) ^a

Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	AE	3/83 (4)	2/74 (3)	4/83 (5)	4/74 (5)
Udar naczyniowy mózgu	SAE	1/83 (1)	1/74 (1)	2/83 (2)	1/74 (1)
Zastoinowa niewydolność serca	SAE	–	–	0/83 (0)	1/74 (1)
Zaburzenia pracy serca	SAE	5/83 (6)	3/74 (4)	8/83 (10)	8/74 (11)
Zaburzenia naczyniowe	SAE	1/83 (1)	3/74 (4)	2/83 (2)	5/74 (7)
Zawał mięśnia sercowego	AE	0/83 (0)	1/74 (1)	1/83 (1)	6/74 (8)
	SAE	0/83 (0)	0/74 (0)	0/83 (0)	3/74 (4)
Ostry zawał mięśnia sercowego	SAE	0/83 (0)	1/74 (1)	1/83 (1)	2/74 (3)
Żyłne zdarzenia zakrzepowe	AE	1/83 (1)	1/74 (1)	1/83 (1)	1/74 (1)

Niepożądane zdarzenia okulistyczne dotknęły ok. 50% pacjentów po 24 miesiącach trwania badania i u ok. 60% pacjentów po 36 miesiącach we wszystkich analizowanych grupach. Zdarzenia nieokulistyczne po 24 miesiącach wystąpiły u ok 70% pacjentów uprzednio przyjmujących RAN i u ok. 80% wcześniej stosujących FK, natomiast po 36 miesiącach nieokulistyczne AE wystąpiły u ok. 80% pacjentów w obu grupach. W czasie trwania fazy przedłużonej odnotowano 2 zgony w grupie RAN-RAN i 3 w grupie FK-RAN. Najczęstszymi AEs we wszystkich analizowanych grupach były: ból oka, zapalenie nosogardzieli i nadciśnienie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z innymi preparatami przeciwciał anti-VEGF (aflibercept, bewacyzumab) podawanych w iniekcjach doszkliskowych które są zalecane w najnowszych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i międzynarodowych jako pierwsza linia leczenia w rozlanym DME z zajęciem dołka. Poniżej przedstawiono dostępne wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu z afliberceptem (PROTOCOL T, wyniki dostępne w AWA Eylea) który jest zarejestrowany do stosowania w DME (bewacyzumab stosowany off-label).

Protocol T

W trakcie wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono randomizowane, wieloośrodkowe badanie Protocol T porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich rekomendowanych w DME preparatów przeciwciał anti-VEGF podawanych w iniekcjach doszkliskowych: afliberceptu z ranibizumabem (dawka 0,3 mg) i bewacyzumabem.

Ze względu na fakt, iż dawka RAN, 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 32. Wyniki porównania AFL vs RAN, badanie Protocol T

AEs	OBS [tyg]	AFL	RAN*	RR [95% CI]	p NNT/NNH [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgon z dowolnej przyczyny	52	3/224 (1)	4/218 (2)	0,73 [0,17; 3,22]	p=0,678
	104	5/224 (2)	11/218 (5)	0,44 [0,16; 1,25]	p=0,124
SAE (ogółem)	52	59/224 (26)	55/218 (25)	1,04 [0,76; 1,43]	p=0,79
	104	88/ 224 (39)	82/218 (38)	1,04 [0,82; 1,32]	p=0,718
Utraty z badania ogółem	52	16/224 (8)	12/218 (6)	1,30 [0,63; 2,68]	p=0,481
	104	23/224 (10)	26/218 (12)	0,86 [0,51; 1,46]	p=0,579
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
	104	39/224 (17)	35/218 (16)	1,08 [0,72; 1,64]	p=0,703
Zaćma związana z iniekcją	52	2/224 (1)	0/218 (0)	4,87 [0,23; 100,79]	p=0,306
	104	3/224 (1)	0/218 (0)	6,81 [0,35; 131,13]	p=0,203
Krwotok doszkliskowy	52	4/224 (2)	7/218 (3)	0,56 [0,17; 1,87]	p=0,344
	104	15/224 (7)	10/218 (5)	1,46 [0,67; 3,18]	p=0,341
Odwartwienie lub przedarcie siatkówki	52	0/224 (0)	1/218 (<1)	0,32 [0,01; 7,92]	p=0,49
	104	3/224 (1)	2/218 (1)	1,46 [0,25; 8,65]	p=0,677
Zapalenie	52	2/224 (1)	2/218 (1)	0,97 [0,14; 6,85]	p=0,978
	104	6/224 (3)	4/218 (2)	1,46 [0,42; 5,10]	p=0,553
	52	0/224 (0)	0/218 (0)	nd.	nd.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis)	104	0/224 (0)	0/218 (0)	nd.	nd.
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

* 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 ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem z wyłączeniem nadciśnienia w grupie AFL było istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu RAN (w dawce innej niż wnioskowana - 0,3 mg).

Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa RAN vs AFL (na podstawie AWA nr OT.4351.41.2016)

Wnioskodawca nie uwzględnił porównania ranibizumabu z innymi lekami z grupy anty-VEGF, z tego powodu poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ranibizumabu z afliberceptem (RAN vs AFL), które zostały zweryfikowane przez Agencję w ramach analizy AWA Eylea nr. OT.4351.41.2016.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem dostępne w analizie weryfikacyjnej dot. zasadności finansowania produktu leczniczego Eylea (aflibercept) (dostęp do AWA na stronie BIP Agencji) zostało przeprowadzone na podstawie wyników badań randomizowanych: VIVIT i VISTA dla afliberceptu i badań RESTORE i REVEAL dla ranibizumabu. Porównanie 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, zmiany CRT oraz profilu bezpieczeństwa. Z uwagi na dostępność danych dla RAN analiza porównawcza została ograniczona do danych raportowanych w 52-tygodniowym 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. Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich domniemaną zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą fixed effect model (model efektów stałych).

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS). Aflibercept i ranibizumab istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter w porównaniu z FK, a w wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN dla tego punktu końcowego. Obie technologie także istotnie statystycznie zmniejszyły ryzyko pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z FK, natomiast porównanie pośrednie nie wykazało IS różnic pomiędzy AFL a RAN. W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany grubości siatkówki - CRT. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznych pomiędzy AFL i RAN w profilu bezpieczeństwa.

Interpretując wyniki porównania pośredniego AFL vs RAN należy mieć na uwadze ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, m. in.:

- Brak badań bezpośrednio porównujących aflibercept względem ranibizumab w dawce 0,5 mg i wynikająca stąd konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
- Ocena homogeniczności badań wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania oceniające aflibercept i ranibizumab różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej.
- Różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów włączonych do badań poddają pod wątpliwość wyniki porównania pośredniego między AFL i RAN.
- Ze względu na brak wyników w podgrupach dla AFL, które by ściśle odpowiadały populacji docelowej, porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji ogólnej badań.

- 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.
- 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).
- Analizy wykonywano w populacji mITT a nie ITT.

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

Tabela 33. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Lucentis*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardła	Bardzo często
	Zakażenia układu moczowego**	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia oka	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka.	Bardzo często
	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowe zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotonopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.	Często
	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	Bardzo często

*Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną); **obserwowane tylko w populacji DME; *** Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Lucentis

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego

Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia produktu Lucentis, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas każdego podania produktu Lucentis należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki lub wszelkie wymienione wyżej zdarzenia.

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

W ciągu 60 minut po wstrzyknięciu produktu Lucentis obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure). Zaobserwowano również trwałe zwiększenie IOP. Należy monitorować i wdrożyć odpowiednie postępowanie dotyczące zarówno ciśnienia śródgałkowego jak i ukrwienia nerwu wzrokowego.

Należy poinformować pacjentów o objawach tych potencjalnych zdarzeń niepożądanych i pouczyć ich o konieczności informowania lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak ból oka lub narastające uczucie dyskomfortu, nasilone zaczerwienienie oka, zaburzenia lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia, lub zwiększona wrażliwość na światło.

Leczenie obu oczu

Ograniczone dane dotyczące leczenia produktem leczniczym Lucentis jednocześnie obu oczu (w tym podanie leku tego samego dnia) nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia układowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednego oka.

Immunogenność

Produkt leczniczy Lucentis ma właściwości potencjalnie immunogenne. Z uwagi na ryzyko zwiększenia układowej ekspozycji u pacjentów z DME, nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości w tej populacji pacjentów. Ponadto należy pouczyć pacjentów, że powinni oni zgłaszać nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyń)

Produktu Lucentis nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (o działaniu układowym lub do oka) anty-VEGF.

Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Lucentis

Dawkowanie 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;
- ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg;
- rozerwanie siatkówki;
- wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg operacyjny lub 28 dni po zabiegu.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Czynniki ryzyka związane z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po iniekcji preparatu anty-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD, a potencjalnie także z innymi postaciami CNV, obejmują duże i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. W momencie rozpoczęcia terapii ranibizumabem, powinno się zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka odnośnie wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

Populacje z ograniczonym doświadczeniem

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I. Stosowanie produktu leczniczego Lucentis nie było badane u pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklanego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, cukrzycową retinopatią proliferacyjną, ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce. Brak również doświadczeń w leczeniu produktem leczniczym Lucentis pacjentów z cukrzycą i HbA1c powyżej 12% oraz z niekontrolowanym nadciśnieniem. Lekarz w czasie leczenia takich pacjentów, powinien wziąć pod uwagę ten brak doświadczeń.

Brak jest wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ produktu leczniczego Lucentis na pacjentów z niedokrwienną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych.

W przypadku pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością istnieją ograniczone dane dotyczące działania produktu leczniczego Lucentis u pacjentów, u których terapia fotodynamiczna z werteporfiną (vPDT, ang. verteporfin photodynamic therapy) okazała się nieskuteczna. Pomimo powtarzalnego działania leku obserwowanego u pacjentów ze zmianami poddołkowymi i okołodołkowymi, istnieje niewystarczająca ilość danych, by wysnuć wnioski o działaniu produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością i zmianami pozadołkowymi.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu do ciała szklanego

Po iniekcji doszklistkowej inhibitorów VEGF do ciała szklanego opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, obrzękiem plamki spowodowanym RVO i CNV wtórną do PM, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne. Należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów.

Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa:

EMA

Do dnia 30.08.2017 r. na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

URPLWMI PB

Odnaleziono jeden dokument dotyczący bezpieczeństwa stosowania skierowany do lekarzy okulistów z dn. 14.02.2011 r. w którym firma Novartis Pharma poinformowała o wadliwym działaniu elementów zestawu do wstrzyknięć leku Lucentis (0,5 mg/ 0,05 ml) w postaci roztworu do wstrzyknięć doszklistkowych, dokładnie igieł Microlance 3 dołączonych do opakowania. Odnotowano przypadki niedrożności igieł stwierdzone podczas czynności przygotowawczych przed podaniem leku. Liczba zgłoszeń waha się od mniej niż 1 na 1000 do około 1 na 100 opakowań w zależności od kraju (dane na rok 2011). Po zastosowaniu leku Lucentis o numerach serii, dla których zgłaszano większą częstość występowania niedrożności igieł odnotowano 3 przypadki bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w których jednocześnie zgłoszono niedrożność igieł. Problem dotyczył igieł o numerach serii 100224 i 100609, które na polskim rynku zostały oznaczone jako S0043 i S0053 (wyprodukowane od połowy sierpnia 2010 do stycznia 2011). Firma Novartis zaleciła wprowadzenie następujących środków ostrożności:

„1. Prosimy nie używać igieł do wstrzyknięć (igły w kolorze żółtym), wchodzących w skład opakowań leku Lucentis, seria S0043 i S0052.

2. W zamian należy użyć innej igły 30 G (0,3X13 mm) przeznaczonej do wstrzyknięć okulistycznych, dostępnej w placówce, w której wykonywany jest zabieg.

3. Można bez żadnych obaw stosować lek Lucentis zawarty w tych fiolkach.

4. Jak zawsze, zabieg wstrzyknięcia należy wykonywać w warunkach jałowych.”

4.3. Komentarz Agencji

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych są zbieżne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy (szczegółowy opis opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH”). Jedynie w badaniu Avery 2015 przedstawiono sprzeczny z pozostałymi pracami, oraz wnioskami z AKL wnioskodawcy, że stosowanie RAN lub AFL w porównaniu do FK lub terapii pozorowanej zwiększa ryzyko zgonu (OR = 2,98 [1,44; 6,14]), udaru (OR = 2,33 [1,04; 5,22]) oraz zgonu z przyczyn naczyniowych

(OR = 2,51 [1,08-5,82]). Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wystąpienia zawałów serca oraz tętniczych zdarzeń tromboembolitycznych u chorych otrzymujących RAN.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z innymi preparatami przeciwciał anti-VEGF (aflibercept, bewacyzumab) podawanych w iniekcjach doszkliskowych które są zalecane w najnowszych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i międzynarodowych jako pierwsza linia leczenia w rozlanym DME z zajęciem dołka.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących ranibizumab (RAN) z fotokoagulacją laserową (FK) (LUCIDATE, READ-2, RED-ES, RESPOND, RESTORE, REVEAL, Turkoglu 2015). Interpretując wyniki niniejszej analizy klinicznej należy mieć na uwadze poniższe ograniczenia: populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, m. in. pod względem poziomu HbA1c i ostrości wzroku; do badań LUCIDATE, READ-2, Re-Des włączano pacjentów ze zdefiniowaną minimalną grubością siatkówki w polu centralnym (CRT), podczas gdy proponowany program lekowy nie definiuje minimalnej wartości CRT; w badaniach LUCIDATE, READ-2, Re-Des, i Turkoglu 2015 brało udział stosunkowo mało pacjentów, w pozostałych badaniach liczba pacjentów była już wyższa; brak zaślepienia badań (poza badaniem RESTORE i REVEAL, gdzie pozorowano podanie RAN lub zabieg FK); do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta, zatem ich wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych rezultatów leczenia; w większości prac ocena efektu terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji mITT; w badaniach READ-2 oraz Turkoglu 2015 wyniki raportowano dla 6-miesięcznego okresu leczenia. Dane te poddano kumulacji z wynikami pozostałych badań, w których czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy.

Na podstawie wyników analizy klinicznej można stwierdzić istotną statystycznie przewagę ranibizumabu nad fotokoagulacją laserową pod względem jakości życia, najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz zmiany grubości siatkówki w polu centralnym. W badaniach uwzględnionych w analizie nie badano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie całkowite pacjentów, natomiast jakość życia analizowana była jako drugorzędowy punkt końcowy.

Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5-D nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (RAN vs FK) zarówno w przypadku poszczególnych badań jak i po przeprowadzeniu metaanalizy.

Ocena jakości życia kwestionariuszem VFQ-25 wykazała IS przewagę RAN nad FK, zarówno w poszczególnych badaniach (RESPOND: MD = 6,00 [2,7; 9,4]; RESTORE: MD = 4,10 [0,8; 7,4]; Turkoglu 2015 MD = 3,30 [brak danych] - autorzy badania określili wynik jako IS, jednak z powodu braku CI wynik należy interpretować z ostrożnością) jak i w metaanalizie badań RESPOND i RESTORE: MD = 5,05 [2,68; 7,42].

Analizując populację ogólną uwzględnionych badań pod względem średniej zmiany BCVA względem wartości początkowej, za pomocą liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS, RAN wykazał przewagę IS nad FK w badaniach RESPOND: MD = 8,60 [4,99; 12,21], RESTORE: MD = 6,20 [3,60; 8,70], REVEAL: MD = 4,90 [2,96; 6,84] oraz Re-Des: MD = 4,70 [0,43; 8,97] (obliczenia własne Agencji). Wyniki badań LUCIDATE i READ-2, z powodu braku wystarczających informacji należy interpretować z ostrożnością. Również wyniki metaanalizy badań Re-Des, RESPOND, RESTORE, REVEAL wykazały znamienne statystycznie przewagę terapii RAN nad FK w przypadku średniej zmiany BCVA: MD= 5,75 [95% CI: 4,40; 7,10].

Analizując średnią zmianę BCVA względem wartości początkowej, za pomocą liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS autorzy AKL przeprowadzili dodatkową analizę w podgrupach wyników badań RESTORE i REVEAL. W przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c < 8%; BCVA >73 liter; DME rozlane i BCVA > 73 litery nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami RAN i FK. U pacjentów z wyjściową BCVA >73 liter zmiana odczytywanych liter na tablicy EDTRS wyrażona jako *mean average change* (średnia otrzymana z uśrednienia wartości parametru w kolejnych miesiącach obserwacji względem wartości wyjściowej) była znamienne statystycznie wyższa w grupie RAN niż w FK w wyniku przeprowadzonej metaanalizy (MD= 3,26 [95%CI: 0,33; 6,19], p=0,029), natomiast brak jest IS w poszczególnych badaniach włączonych do tej metaanalizy. Podgrupy pacjentów z DME typu rozlanego oraz bez makulopatii niedokrwiennej uzyskiwały wyższą poprawę BCVA w grupie interwencji niż w grupie komparatora, zarówno w poszczególnych badaniach jak i w wyniku metaanalizy różnice te były istotne statystycznie (DME rozlane: metaanaliza MD= 5,66 [95% CI: 3,97; 7,35], pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej MD= 4,86 [95% CI: 3,09; 6,62]).

W badaniach raportowano także odsetek oczu, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie BCVA o \geq 5, 10, 15 odczytywanych liter na tablicy EDTRS. W przypadku wszystkich analizowanych badań (READ-2, RESPOND, RESTORE, REVEAL) uzyskiwano wyższy odsetek oczu z poprawą o minimum 5, 10 i 15 liter w grupie RAN w stosunku do FK. Różnice uzyskane w poszczególnych badaniach jak i te uzyskane w wyniku metaanaliz są istotne statystycznie. Pogorszenie BCVA o minimum 5 liter raportowano jedynie w badaniu REVEAL, uzyskano

wynik IS na korzyść grupy RAN. Pogorszenie BCVA o minimum 10 i 15 liter raportowano w badaniach RESTORE i REVEAL, wyniki IS na korzyść RAN uzyskano w badaniu RESTORE oraz w metaanalizie obu badań, w przypadku wyników raportowanych w badaniu REVEAL wyniki nie były istotne statystycznie.

Średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) raportowano we wszystkich badaniach włączonych do AKL. Wszystkie włączone badania raportowały większą redukcję CRT w grupie RAN niż w grupie FK, jednak tylko w przypadku badań Re-Des i RESTORE różnice na korzyść RAN była IS, w pozostałych badaniach: LUCIDATE, READ-2, RESPOND i REVEAL nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wynik przeprowadzonej metaanalizy badań wskazuje IS większe średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej w grupie RAN w porównaniu do FK (MD=-43,65 [95% CI: -63,24; -24,07]).

W przypadku 2 badań: RESTORE i READ-2 włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono w schemacie otwartej próby ocenę długookresowej skuteczności stosowania RAN. Faza przedłużona w obu badaniach następowała zaraz po zakończeniu fazy RCT i trwała w przypadku badania RESTORE - 24 miesiące, natomiast w badaniu READ-2 - 30 miesięcy (uwzględniając fazy RCT każdego z badań okres obserwacji pacjentów trwał łącznie 36 miesięcy). W fazie przedłużonej badania RESTORE wszyscy pacjenci przyjmowali RAN, który był przyjmowany w schemacie PRN (*pro re nata*, w razie potrzeby), możliwe było także leczenie FK schemacie PRN (wg protokołu EDTRS). W badaniu READ-2 po zakończeniu 6 miesięcznej fazy RCT pacjenci z grupy RAN byli poddawani ocenie grubości siatkówki co 2 miesiące, w przypadku wyniku 250 μ m lub wyższym wykonywano iniekcje doszkliskową RAN. Pacjenci z grupy FK również byli poddawani ocenie analogicznie do grupy RAN w przypadku grubości siatkówki wynoszącej 250 μ m lub wyższym pacjenci mogli przyjmować iniekcje doszkliskowe lub kontynuować zabiegi laserowej fotokoagulacji (jeżeli poprzedni zabieg był minimum 3 miesiące wcześniej). Po 24 miesiącach skrócono okres oceny pacjentów do 1 miesiąca.

Ocenę jakości życia pacjentów w fazie przedłużonej przeprowadzono jedynie w badaniu RESTORE z użyciem kwestionariusza NEI VFQ-25. Pacjenci w grupie RAN-RAN uzyskali poprawę jakości życia (wynik złożony) o 6,5 pkt po 12 miesiącach, poprawa jakości życia po 36 miesiącach obniżyła się do wzrostu o 5,0 pkt względem wartości na początku badania. W przypadku grupy FK-RAN po 12 miesiącach obserwowano wzrost jakości życia (wynik złożony) o 2,4 pkt, natomiast po 36 miesiącach o 3,9 pkt względem wartości z początku badania.

Średnia zmiana BCVA oceniana za pomocą tablic EDTRS utrzymywała się na stałym poziomie podczas trwania faz przedłużonych badań READ-2 i RESTORE zarówno w grupie uprzednio przyjmującej RAN jak i FK. W badaniu RESTORE średnia zmiana BCVA raportowana dla subpopulacji pacjentów z rozlanym DME, z nieobecny niedokrwieniem siatkówki na początku badania czy ostrością widzenia na początku badania >73 liter EDTRS utrzymywała się na tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w obu analizowanych grupach.

W badaniach READ-2 i RESTORE w 24 miesiącu odsetek oczu z poprawą o ≥ 5 liter w grupach przyjmujących uprzednio RAN wynosił kolejno 54% oraz 66%, natomiast w przypadku wcześniejszych zabiegów FK wyniósł on 55% i 50%, w 36 miesiącu badania odsetek ten zwiększył się w grupie uprzednio przyjmującej RAN w badaniu READ-2 oraz FK-RAN badania RESTORE o 17% i 8%, natomiast w pozostałych grupach pozostał bez zmian (grupa RAN-RAN z badania RESTORE) lub odnotowano pogorszenie (grupa FK-RAN z badania READ-2). Odsetek oczu z poprawą o ≥ 10 i ≥ 15 liter w grupach RAN-RAN wyniósł w 24 miesiącu 42% i 43% dla poprawy o ≥ 10 liter oraz 25% i 29% dla poprawy o ≥ 15 liter, odpowiednio w badaniach READ-2 i RESTORE, odsetek ten nieznacznie wzrósł do 36 miesiąca (jedynie dla poprawy o ≥ 15 liter w badaniu RESTORE nastąpił spadek o 1%). W przypadku oczu poddanych w fazie RCT zabiegom FK: w badaniu READ-2 odsetek oczu z poprawą o ≥ 10 liter wyniósł 23% i 9% dla poprawy o ≥ 15 liter w 24 i 36 miesiącu (brak zmian między 24 i 36 miesiącem), w badaniu RESTORE poprawa o ≥ 10 liter odnotowana została u 34% oczu w 24 miesiącu i u 42% w 36 miesiącu (wzrost o 8%), poprawa o ≥ 15 liter wyniosła 19% w 24 miesiącu i nieznacznie wzrosła do 22% w 36 miesiącu.

W badaniu RESTORE odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5 , 10, 15 liter pozostał na praktycznie tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w grupie RAN-RAN, natomiast w grupie FK-RAN odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5 liter wzrósł z 10% do 15%, a odsetek pacjentów z pogorszeniem o ≥ 10 i 15 liter praktycznie się nie zmienił między 24 i 36 miesiącem.

Grubość siatkówki w polu centralnym u pacjentów przyjmujących RAN w fazie RCT badania RESTORE utrzymywała się na zbliżonym poziomie od końca fazy RCT do 36 miesiąca leczenia, zaś w przypadku osób uprzednio leczonych FK po włączeniu RAN obserwowano dalszą redukcję CRT. W badaniu READ-2 po zakończeniu fazy RCT u pacjentów leczonych uprzednio RAN zaobserwowano niewielki wzrost grubości siatkówki w okresie do 24 miesięcy, po czym w okresie od 24 do 36 miesiąca obniżenie CRT osiągnęło poziom wyższy niż na końcu fazy RCT. W grupie pacjentów leczonych uprzednio FK włączenie RAN spowodowało dalszą redukcję CRT względem wartości wyjściowych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy klinicznej po 6-12 miesiącach odnotowano 4 zgony w grupie RAN oraz 3 w grupie FK. We wszystkich badaniach nie odnotowano różnic IS w występowaniu zgonów, wynik przeprowadzonej metaanalizy badań również nie wskazywał IS różnic.

W analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między RAN a FK w każdym z okresów obserwacji, również przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza nie wykazała różnic IS. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu AE metaanaliza badań nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy kohortami, jedynie w badaniach RESPOND i REVEAL odnotowano istotnie niższy odsetek utraty pacjentów w grupie RAN.

Analizie statystycznej poddano również poszczególne zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w którymkolwiek z badań u powyżej 10% pacjentów. Na podstawie wyników z poszczególnych badań oraz metaanaliz wykazano, że stosowanie RAN w porównaniu do FK wiązało się z IS różnicami w odniesieniu do: krwawień doszklistkowych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN (wynik metaanalizy: **RR =0,37 [95% CI: 0,15, 0,94]**) oraz krwawień podspojówkowych, które występowały częściej w grupie RAN (REVEAL: **RR=2,34 [95% CI: 1,003; 5,45]**, wynik metaanalizy: **3,20 [95% CI: 1,58; 6,49]**). W grupie RAN nie odnotowano przypadków ciężkich krwawień doszklistkowych w badaniach RESPOND i REVEAL natomiast w przypadku grup FK wystąpiły 3 ciężkie krwawienia doszklistkowe. Nie odnotowano IS różnic w występowaniu ciężkich krwawień doszklistkowych pomiędzy badanymi grupami.

W odniesieniu do długoterminowego profilu bezpieczeństwa wyniki badania RESTORE wskazują, że niepożądane zdarzenia okulistyczne dotknęły ok. 50% pacjentów po 24 miesiącach trwania badania i ok. 60% pacjentów po 36 miesiącach we wszystkich analizowanych grupach. Zdarzenia nieokulistyczne po 24 miesiącach wystąpiły u ok 70% pacjentów uprzednio przyjmujących RAN i u ok. 80% wcześniej stosujących FK, natomiast po 36 miesiącach nieokulistyczne AE wystąpiły u ok. 80% pacjentów w obu grupach. W czasie trwania fazy przedłużonej odnotowano 2 zgony w grupie RAN-RAN i 3 w grupie FK-RAN. Najczęstszymi AEs we wszystkich analizowanych grupach były: ból oka, zapalenie nosogardzieli i nadciśnienie.

Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa RAN vs AFL (na podstawie AWA nr OT.4351.41.2016)

Wnioskodawca nie uwzględnił porównania ranibizumabu z innymi lekami z grupy anti-VEGF, z tego powodu poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ranibizumabu z afliberceptem (RAN vs AFL), które zostały zweryfikowane przez Agencję w ramach analizy AWA Eyleya nr. OT.4351.41.2016.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem dostępne w analizie weryfikacyjnej dot. zasadności finansowania produktu leczniczego Eylea (aflibercept) (dostęp do AWA na stronie BIP Agencji) zostało przeprowadzone na podstawie wyników badań randomizowanych: VIVIT i VISTA dla afliberceptu i badań RESTORE i REVEAL dla ranibizumabu. Porównanie 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, zmiany CRT oraz profilu bezpieczeństwa. Z uwagi na dostępność danych dla RAN analiza porównawcza została ograniczona do danych raportowanych w 52-tygodniowym 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. Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich domniemaną zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą fixed effect model (model efektów stałych).

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS). Aflibercept i ranibizumab istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter w porównaniu z FK, a w wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN dla tego punktu końcowego. Obie technologie także istotnie statystycznie zmniejszyły ryzyko pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z FK, natomiast porównanie pośrednie nie wykazało IS różnic pomiędzy AFL a RAN. W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany grubości siatkówki - CRT. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznych pomiędzy AFL i RAN w profilu bezpieczeństwa.

Interpretując wyniki porównania pośredniego AFL vs RAN należy mieć na uwadze ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, m. in. fakt, że ocena homogeniczności badań wykazała, że włączone do porównania pośredniego badania różnią się pomiędzy sobą (głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej). Różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów włączonych do porównania poddają pod wątpliwość wiarygodność wyników porównania pośredniego między AFL i RAN.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. 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 ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Lucentis (ranibizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem siatkówki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem siatkówki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3–0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), z HbA1c ≤ 8%. Dodatkowo pacjenci powinni spełniać łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (brak dominującej błony podsiatkówkowej; brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąk, 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 szklanego wymagającego leczenia operacyjnego; brak neowaskularyzacji tętnicy; brak jaskry neowaskularnej; uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nerokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF: -rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), - DRIL w obszarze poddołkowym, - makulopatia niedokrwienna; zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych).

Interwencja

Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. brak zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. Następnie odstępy między podaniem kolejnych dawek ustalane są przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Dawkowanie RAN przyjęto na podstawie zapisów projektu programu lekowego. Liczbę iniekcji ranibizumabu ustalono na podstawie danych z badania RESTORE (publikacja Mitchell 2011) oraz badań opisujących przedłużenie badania na drugi i trzeci rok (Bailey 2012, Lang 2013). Przyjęto następującą średnią liczbę dawek w 1, 2 i 3 roku analizy: 7; 3,9 i 2,9 dawki rocznie.

W analizie przyjęto, że fiołka zawiera 2 dawki leku oraz dodatkowo nadwyżkę technologiczną i może być wykorzystana na dwa podania, mimo, że ChPL przewiduje, że każdą fiołkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Zgodnie jednak z informacjami przekazanymi przez NFZ taki sposób wykorzystywania leku jest obecnie praktykowany.

Komparator

Fotokoagulacja laserowa (FK).

Liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badania RESTORE (publikacja Mitchell 2011) oraz badania DRCCR.net (publikacja Beck 2009). Średnią liczbę zabiegów FK w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przyjęto odpowiednio dla 1, 2 i 3 roku: 2,1; 0,5 i 0,5 zabiegu rocznie.

Technika analityczna

Analiza kosztów – użyteczności (CUA).

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

Dożywności (maksymalny wiek pacjenta – 100 lat).

Dyskontowanie

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

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszty badań kontrolnych i koszt braku leczenia - koszt monitorowania po zakończonym leczeniu.

Wnioskodawca zaproponował następujący instrument podziału ryzyka, zgodnie z AE wnioskodawcy: „W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*),

W analizie przyjęto, że fiołka zawiera 2 dawki leku oraz dodatkowo nadwyżkę technologiczną i może być wykorzystana na dwa podania, zgodnie z AE wnioskodawcy: „W piśmie Konsultanta Wojewódzkiego Wojewody Pomorskiego w dziedzinie okulistyki dr n. med. Macieja Gawęckiego do Dyrektora Pomorskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia pani Małgorzaty Paszkiewicz z dnia 1 września 2015 r. pojawia się informacja, że konsultanci otrzymali z Ministerstwa Zdrowia oraz centrali NFZ zalecenie podziału fiołki leku Eylea oraz Lucentis na dwie dawki. Pismo dotyczy praktyki w leczeniu AMD, jednak ze względu na takie samo dawkowanie i sposób stosowania ranibizumabu zarówno w AMD, jak i w projekcie programu lekowego dla DME, wydaje się zasadne przyjęcie założenia, że analogiczna praktyka będzie stosowana w leczeniu DME. W związku z powyższym rozumowaniem do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji ranibizumabu przyjęto połowę ceny hurtowej brutto”. Przyjęcie takiego założenia nie budzi wątpliwości Agencji.

Model

Analizę ekonomiczną oparto na dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny oryginalnym modelu (*Lucentis_DME_R_T*), który umożliwi przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki dla porównania bezpośredniego terapii ranibizumabem z fotokoagulacją laserową.

Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu wartości parametrów kosztowych do aktualnych warunków polskich, modernizacji w sposobie szacowania śmiertelności w populacji docelowej analizy wraz z wprowadzeniem najnowszych danych odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia osób z populacji generalnej, a także aktualizacji wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Dodatkowo strukturę modelu dostosowano do zapisów projektu programu lekowego dla ranibizumabu stosowanego w DME.

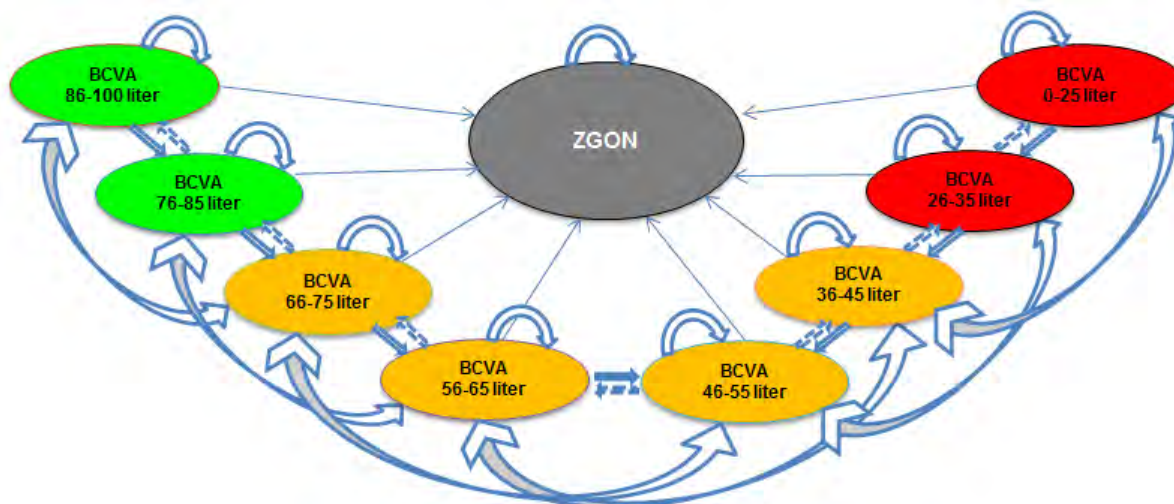
Tam, gdzie było to niezbędne, przeprowadzono modyfikację formuł obliczeniowych tak, aby odzwierciedlały one zakładany sposób postępowania z pacjentem. Dodano odpowiednie kategorie kosztowe oraz dostosowano aplikacje obliczeniową tak, by uwzględnić zapisy proponowanej umowy podziału ryzyka.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, za autorami modelu oryginalnego. Przyjęto, że dożywni horyzont czasowy zamyka się w momencie osiągnięcia przez chorych wieku stu lat (wieku tego dożywa niewielki procent populacji początkowej). Do określenia prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku wykorzystano dane z tablic trwania życia, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględniały wyższą śmiertelność u chorych na cukrzycę, u których wystąpiło DME, w tym celu wykorzystano dane z badań Hirai 2008 oraz Pildava 2014.

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 3 miesiące, w modelowaniu uwzględniono korektę połowy cyklu. Zgodnie z uzasadnieniem autorów modelu oryginalnego, długość cyklu została wybrana ze względu na dostępność danych jednostkowych, użytych w modelu, które pokazywały zmianę ostrości wzroku u chorych w interwałach 3-miesięcznych.

Wyniki analizy opłacalności oszacowano w oparciu o wyniki modelu Markowa. W modelu tym uwzględniono dziewięć stanów: osiem stanów zdrowia zróżnicowanych pod względem zawartych w nim zakresów przedziału BCVA, dziewiątym stanem uwzględnionym w modelu jest Zgon.

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę modelu Markowa z zaznaczonymi możliwymi przejściami. Na schemacie zaznaczono osiem stanów zdrowotnych wyznaczonych w zależności od BCVA, w następujących przedziałach: BCVA 0-25; BCVA 26-35; BCVA 36-45; BCVA 46-55; BCVA 56-65; BCVA 66-75; BCVA 76-85; BCVA 86-100. W przypadku najgorszego i najlepszego stanu zdrowia przedział BCVA obejmował odpowiednio 25 liter (5 linii tekstu) i 15 liter (3 linie tekstu), w przypadku pozostałych stanów przedziały BCVA obejmowały 10 liter (2 linie tekstu). Model zakłada możliwość przejścia między poszczególnymi stanami z określonym na podstawie wyników badań prawdopodobieństwem. W każdym cyklu możliwe jest przejście do sąsiedniego stanu zdrowia – pogorszenie lub polepszenie o jeden stan, możliwe jest też pogorszenie lub polepszenie zdrowia o dwa stany, chory może też pozostać w dotychczasowym stanie, może też przejść do stanu Zgon, który jest stanem absorbującym modelu. Poniżej przedstawiono schemat modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.



Rysunek 1. Schemat modelu AE wnioskodawcy

Im wyższy wynik BCVA, tym stan chorego jest lepszy. Chorzy znajdujący się w stanach BCVA 0-35 (0-25 i 26-35) są praktycznie niewidomi, chorzy w stanach BCVA 36-65 mają trudności z czytaniem i rozpoznawaniem twarzy, chorzy z BCVA powyżej 66 mogą prowadzić samochód, a nawet czytać drobny druk. W analizie założono, że do leczenia włączani są pacjenci z przedziałów 76–85 liter, 66–75 liter oraz 56–65 liter, więc z przedziałów odpowiadającym kryteriom kwalifikacji do programu (58–80 liter).

Oczy dotknięte DME włączone zostają do terapii w momencie rozpoczęcia analizy. W każdym z kolejnych cykli analizy wyznaczana zostaje ostrość wzroku w oku leczonym kohorty wejściowej oraz odsetek osób otrzymujących leczenie w oku dotkniętym DME, zgodnie z efektywnością stosowanej interwencji i prawdopodobieństwem dyskontynuacji terapii.

Na podstawie ostrości wzroku w oku leczonym w każdym cyklu analizy wyznaczane zostają odsetki kohorty znajdujące się w jednym z 8 stanów w modelu, do których przypisane zostają odpowiednie koszty oraz użyteczności stanu zdrowia w zależności od wybranych zestawów danych.

W zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku pacjentów, którzy znajdują się w stanach BCVA < 0,3 (w modelu w stanie BCVA niższym niż 56–65 liter) zaprzestane jest podawanie leku, jeżeli BCVA < 0,3 utrzymuje się przez dwa miesiące pacjenci są wyłączeni z programu. Również pacjenci, u których BCVA pogorszy się o 2 lub więcej linii w porównaniu z BCVA uzyskaną w momencie kwalifikacji i utrzymuje się dłużej niż dwa miesiące, są wyłączeni z programu. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości śledzenia, jak długo dany pacjent znajduje się w danym stanie BCVA oraz jaka zmiana ostrości wzroku u niego nastąpiła. Dlatego przyjęto konserwatywnie, że terapia będzie kontynuowana, kiedy ostrość wzroku w oku leczonym jest niższa niż 58 liter (< 0,3 według tablicy Snellena), ale nie niższa niż 35 liter (zatem leczeni są również pacjenci, którzy znajdują się w stanach BCVA 46–55 oraz 36–45 liter). Podejście to związane jest z charakterem danych dotyczących efektywności interwencji – w badaniu RESTORE w przypadku przerwania leczenia (niezależnie od przyczyny) efektywność określana jest za pomocą metody LOCF (ang. *last observation carried forward*). W związku z tym przerwanie leczenia z powodu progresji choroby powoduje uwzględnienie ostatniej obserwowanej ostrości wzroku przed wystąpieniem progresji, co oznacza nieprzerywanie naliczania efektywności interwencji.

Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że takie podejście nie jest do końca zgodne z zapisami programu lekowego a „konserwatywność” (rozumiana jak założenie pesymistyczne) takiego podejścia jest dyskusyjna – pacjent, który został zakwalifikowany do programu lekowego i otrzymał początkowe dawki wnioskowanego leku i pomimo tego doszło u niego do pogorszenia stanu zdrowia najprawdopodobniej zostałby z programu wyłączony i nie miałyby szansy na dalsze stosowanie leczenia, natomiast w ramach ocenianego modelu pacjent taki kontynuuje terapię i masz szansę na poprawę stanu zdrowia (pomimo początkowego braku skuteczności).

Dla stanów zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter założono, że oznaczają one ślepotę i w konsekwencji nie uwzględniono możliwości dalszego pogarszania ostrości wzroku (jak również jej polepszenia). W konsekwencji w analizie założono, że pacjenci w stanach zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter mogą przejść jedynie do stanu Zgon (nie mogą zmienić stanu zdrowia zdefiniowanego względem BCVA).

Model zakłada, że terapii poddawane będzie jedno oko – lepiej lub gorzej widzące. BCVA modelowano w ten sam sposób zarówno dla oka lepiej widzącego (BSE – ang. *better-seeing eye*), jak i dla oka gorzej widzącego (WSE - ang. *worse-seeing eye*). Dla takiej samej wartości BCVA w leczonym oku jakość życia pacjenta może mieć inną wartość w zależności od tego czy poziom BCVA dotyczy oka lepiej, czy gorzej widzącego. W obliczeniach analizy przyjęto, że 40,4% populacji docelowej będzie stosować terapię dla oka BSE, natomiast 59,6% dla WSE - zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do leczenia w badaniu RESTORE. Poszczególnym stanom modelu przypisywano jakość życia i koszty i na tej podstawie określono całkowite QALY i koszty dla obu terapii oraz ich wartości inkrementalne i współczynnik ICUR.

Analiza wrażliwości

Ze względu na fakt, że parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe, deterministyczne analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów zwiększonego ryzyka względnego zgonu populacji z DME, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny;
- dla odsetków proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma;
- dla parametrów wyznaczających dawkowanie interwencji oraz użyteczności przyjęto rozkład normalny;

Dodatkowo, niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- ścieżek leczenia,
- efektywności ranibizumabu oraz fotokoagulacji laserowej,
- użyteczności,
- kosztów.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„1. Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model Lucentis_DME_R_T. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu DME wpływają na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności ograniczeniami oryginalnego modelu były:

- a. przyjęcie, że wartości parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) określone na podstawie badania RESTORE dobrze przybliżają wartości tych parametrów dla chorych w Polsce,
- b. oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami w pierwszych 3 latach w oparciu o dane jednostkowe z badania RESTORE,
- c. oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami w kolejnych latach w przypadku terapii fotokoagulacją laserową w oparciu o wyniki badania DRRCR.net,
- d. określenie naturalnej progresji choroby na podstawie danych z badania WESDR – założono, że progresja choroby nie zależy od tego, jaką terapię zastosowano wcześniej,
- e. uwzględnienie możliwości leczenia tylko jednego oka u pacjentów z populacji docelowej.

2. W analizie przyjęto efektywności RAN na podstawie wyników badania RESTORE, podczas gdy populacja kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego nie pokrywa się dokładnie z populacją badaną (badanie RESTORE obejmuje populację z BCVA 78-39 liter, z HbA1c \leq 10% podczas wizyty skriningowej, oraz z rozlanym lub ogniskowym DME, natomiast do programu kwalifikowani są pacjenci z BCVA 80 – 58 liter, z HbA1c \leq 8%, z rozlanym DME),

3. Z powodu struktury modelu w analizie nie uwzględniono bezpośrednio kryterium wyłączenia pacjentów z programu lekowego z powodu progresji choroby zdefiniowanej jako:

- a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $< 0,3$ według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymującej się dłużej niż 2 miesiące, lub
- b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymującej się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu.

4. Za punkt wyjścia do określenia przeżycia chorych z rozpatrywanej populacji przyjęto dane GUS dla polskiej populacji ogólnej. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględniać niższe przeżycie chorych z DME. Korekty wykonano w oparciu o dane zagraniczne (Łotwa, USA), zakładając, że różnica między wpływem choroby na ich przeżycie a wpływem choroby na przeżycie polskich chorych nie jest istotna. Dane zagraniczne wykorzystano z powodu nieodnalezienia analogicznych danych dla populacji polskiej.

5. W analizie przyjęto podział na jakość życia związaną z BCVA w zależności od tego, czy pomiar BCVA dotyczy poddanego leczeniu oka lepiej widzącego (BSE) czy oka gorzej widzącego (WSE). Jakość życia chorych ustalano w oparciu o zależność dla oka poddawanego terapii – około 40% przypadków dotyczyło BSE, 60% WSE.
6. Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od ostrości widzenia dla populacji z DME, użyteczności ustalono na podstawie danych dla populacji z AMD lub DR.
7. Zależność jakości życia od BCVA w WSE nie jest tak dobrze zbadana, jak w przypadku zależności jakości życia od BCVA w BSE. Przyjęto, że różnica między jakością życia dla najlepszego i najgorszego stanu BCVA w WSE wynosi 0,278. Założenie to opiera się na wynikach badania RESTORE, z którego wynika, że występuje redukcja w zysku jakości życia określonej za pomocą NEI VFQ-25, zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE oraz na średniej różnicy między najwyższą i najniższą wartością użyteczności BCVA w BSE w odnalezionych badaniach.
8. Wartości początkowe dotyczące odsetka pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia (dany zakres BCVA) zaczerpnięto z oryginalnego modelu, następnie przeskalowano, aby obejmowały tylko pacjentów z BCVA zdefiniowaną w projekcie programu lekowego tj. 80–58 liter.
9. Dane odnośnie średniej liczby iniekcji RAN zaczerpnięto z badania RESTORE oraz badań opisujących przedłużenie badania na drugi i trzeci rok, natomiast liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badania RESTORE oraz badania DRRCR.net. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek prawdopodobnie będzie się różnić, ze względu na zapis programu lekowego mówiący o dostosowaniu odstępów między dawkami w zależności od aktywności choroby.
10. W analizie nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej zdarzenia, które występują z istotną statystycznie różnicą, określono jako inne niż ciężkie. Zgodnie z przyjętymi normami założono, że w takim przypadku leczenie nie będzie konieczne.
11. Spadek ostrości widzenia związany z naturalnym przebiegiem choroby przyjęto na takim samym poziomie zarówno dla pacjentów po terapii RAN, jak i po zabiegach FK.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej wyszczególniono założenia wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy:

- W celu przeprowadzenia obliczeń odpowiadających warunkom polskim dostosowano oryginalny model DME (*Lucentis_DME_R_T*) dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
- Skonstruowany model to kohortowy model Markowa uwzględniający dożywotni horyzont czasowy oraz cykl długości 3 miesięcy.
- Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki, z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 8%.
- Interwencją ocenianą jest produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) - RAN. Komparatorem w analizie jest fotokoagulacja laserowa - FK.
- W analizie przyjęto, że długość stosowania leczenia wynosi maksymalnie 3 lata.
- W modelu założono, że terapii poddane będzie jedno oko – lepiej lub gorzej widzące.
- Wielkość dawki ranibizumabu określono w oparciu o zapisy projektu programu lekowego oraz charakterystyki produktu leczniczego. Liczbę iniekcji RAN oraz liczbę zabiegów FK w ciągu trzech lat terapii określono na podstawie danych z badania RESTORE.
- Efektywność ranibizumabu i fotokoagulacji laserowej oparto na wynikach badań klinicznych RESTORE i DRRCR.net, korzystając z wartości parametrów z oryginalnego modelu DME bazujących na danych surowych.
- Efekty zdrowotne uwzględnione w modelu obejmują poprawę/ pogorszenie wzroku o ≥ 10 liter i o ≥ 15 liter w skali ETDRS.
- Dla takiej samej wartości BCVA jakość życia może mieć inną wartość w zależności od tego, czy BCVA dotyczy oka lepiej czy gorzej widzącego, dlatego w obliczeniach średniego efektu zdrowotnego dla BSE przyjęto wagę 40,4%, a WSE 59,6% – zgodnie z badaniem RESTORE, w którym 40,4% chorych leczono iniekcjami w oko lepiej widzące, a 59,6% chorych leczono iniekcjami w oko gorzej widzące.
- W analizie nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia dla BSE wyznaczono na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009. Do określenia użyteczności w WSE wykorzystano wartości z odnalezionych w ramach przeszukania publikacji

dotyczących jakości życia oraz przy uwzględnieniu, że zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE (na podstawie badania RESTORE).

- W analizie założono, że cukrzycowy obrzęk płamki zwiększa ryzyko zgonu. Śmiertelność pacjentów oszacowano na podstawie wartości z tablic trwania życia w Polsce, które następnie skorygowano tak, aby uwzględnić wyższą śmiertelność w DME.
- W modelu uwzględniono koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji i koszty monitorowania leczenia oraz koszt braku leczenia - monitorowania po zakończonym leczeniu.
- Niezbędne dane kosztowe oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych, zarządzeń Prezesa NFZ oraz komunikatów DGL.
- Dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%.

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „W modelu oryginalnym wartości parametrów dotyczących efektywności uwzględnione w analizie określono, zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie danych surowych z badań RESTORE i DRCR.net Protocol I. Wyniki badania RESTORE posłużyły do określenia efektywności ranibizumabu przez 3 lata leczenia oraz fotokoagulacji laserowej w pierwszym roku terapii. Wyniki badania DRCR.net Protocol I zostały wykorzystane do określenia efektywności fotokoagulacji laserowej w drugim i trzecim roku leczenia. W ramach dostosowania analizy nie ingerowano w dane dotyczące efektywności interwencji, pomimo uwzględnienia w analizie klinicznej dodatkowych źródeł danych. Podejście takie uzasadnione jest zbieżnością wniosków płynących z analizy klinicznej oraz z danych dotyczących efektywności interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej – ranibizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Korzystanie z danych surowych pozwala na przeprowadzenie dokładniejszego modelowania, niż pozwalają na to wyniki publikowane w formie zagregowanej (wartości średnie etc.).

W celu dodatkowego uzasadnienia rozbieżności w uwzględnionych źródłach danych pomiędzy analizą kliniczną i analizą ekonomiczną, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie danych dotyczących skuteczności leczenia (...).

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące podgrupy pacjentów z HbA1c, natomiast w analizie klinicznej zaprezentowano wyniki w populacji ogólnej. Różnica pomiędzy analizami spowodowana jest nieopublikowaniem miar rozrzutu dla wyników skuteczności leczenia w subpopulacji pacjentów z HbA1c w badaniach włączonych do AK, która uniemożliwiła syntezę i metaanalizę danych (...).

Komentarz Agencji:

Z powodu wykorzystania niepublikowanych danych surowych Agencja nie mogła w pełni zweryfikować poprawności wykorzystanych danych.

„Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wykazały, że stosowanie RAN w porównaniu z FK wiąże się ze zwiększeniem odsetka oczu uzyskujących poprawę o ≥ 5 , ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS oraz ze zmniejszeniem odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS. Stosowanie RAN w porównaniu z FK zwiększa jakość życia mierzoną wg kwestionariusza NEI VFQ. Ranibizumab w porównaniu z fotokoagulacją laserową prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji grubości siatkówki w polu centralnym (CRT) w 12. miesiącu leczenia.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wykazała, że w porównaniu RAN vs FK zdarzeniem występującym istotnie statystycznie częściej w grupie RAN było krwawienie podspojówkowe. W tym przypadku zdarzenie to określono jako inne niż ciężkie, więc zgodnie z przyjętymi normami założono, że leczenie nie będzie konieczne. Wystąpiła również istotna statystycznie różnica między częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem i/lub procedurą (inne niż ciężkie). Również w tym przypadku przyjęto, że nie występuje konieczność leczenia tych zdarzeń.

W przypadku pozostałych elementów analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą RAN a grupą FK.

Z przedstawionych wyżej powodów nie modelowano występowania zdarzeń niepożądanych i kosztów z nimi związanych – uznano je za nieróżniące dla porównywanych technologii.”

Komentarz Agencji:

Założenie dyskusyjne, warto byłoby zbadać wpływ uwzględnienia zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości.

„Po trzecim roku analizy (tj. po zakończeniu terapii zarówno ranibizumabem, jak i fotokoagulacją laserową), przyjęto, że dla wszystkich pacjentów rozpocznie się naturalny proces zmian ostrości wzroku, tj. prawdopodobieństwo samoistnej poprawy wyniesie [] prawdopodobieństwo samoistnego pogorszenia wyniesie [] a z prawdopodobieństwem [] nie nastąpi zmiana ostrości wzroku (założenie na podstawie danych z badania WESDR zgodnie z modelem oryginalnym).

Komentarz Agencji:

Prawdopodobieństwo samoistnej poprawy wzroku, prawdopodobieństwo samoistnego pogorszenia wzroku oraz prawdopodobieństwo braku zmian ostrości wzroku nie było możliwe do zweryfikowania przez Agencję.

W poniższych tabelach wyszczególniono kluczowe dane uwzględnione w niniejszej analizie

Tabela 34. Charakterystyka populacji uwzględnionej w modelu

Parametr	Średnia	SE
Wiek [lata]	63	0,60
Odsetek mężczyzn	58,26%	2,65%

Tabela 35. Rozkład początkowy ostrości widzenia

BCVA (liczba liter)	86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	<25
Odsetek chorych	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Tabela 36. Średnia roczna liczba iniekcji RAN / zabiegów FK

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3
RAN	7	3,9	2,9
FK	2,1	0,5	0,5

Tabela 37. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu dla terapii ranibizumabem w okresie 0–3 miesięcy

BCVA (litery)		Stan początkowy							
		86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	0-25
Stan końcowy	86-100	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	76-85	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	66-75	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	56-65	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	46-55	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	36-45	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	26-35	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	0-25	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Tabela 38. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

Okres	Ranibizumab	Fotokoagulacja laserowa
3. miesiąc	[]	[]
6. miesiąc	[]	[]
9. miesiąc	[]	[]
12. miesiąc	[]	[]
24. miesiąc i kolejne	[]	[]

Tabela 39. Użyteczność stanów zdrowia uwzględniona w analizie

Liczba czytanych liter na tablicy ETDRS w WSE	Analiza podstawowa		Mitchell 2012 (scenariusz U-1a)		Lloyd 2008 (scenariusz U-1b)		Brown 1999 (scenariusz U-1c)		Czoski-Murray 2009 (scenariusz U-1d)	
	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE
100-86	0,885	0,885	0,860	0,860	0,830	0,830	0,839	0,839	0,885	0,885
85-76	0,796	0,845	0,860	0,820	0,750	0,790	0,839	0,799	0,796	0,796
75-66	0,724	0,805	0,813	0,780	0,750	0,750	0,783	0,759	0,724	0,724
65-56	0,652	0,766	0,802	0,741	0,715	0,711	0,783	0,720	0,652	0,652
55-46	0,58	0,726	0,770	0,701	0,680	0,671	0,732	0,680	0,58	0,58
45-36	0,508	0,686	0,760	0,661	0,680	0,631	0,681	0,640	0,508	0,508
35-26	0,437	0,646	0,681	0,621	0,530	0,591	0,63	0,600	0,437	0,437
<25	0,307	0,607	0,547	0,582	0,340	0,552	0,579	0,561	0,307	0,307

Tabela 40. Dane kosztowe wykorzystane w AE wnioskodawcy

Kategoria	Koszt [PLN]
Koszty 1 dawki RAN	1 870,48 bez RSS /
Koszt podania RAN (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu)	468,00
Koszt FK	537,43*
Koszty kwalifikacji do wnioskowanego PL na podstawie kosztu kwalifikacji do AMD	325,00
Koszt konsultacji diabetologicznej	30,35
Łączny koszt kwalifikacji do wnioskowanego PL	355,35
Koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej	355,35
Roczne koszty diagnostyki we wnioskowanym PL	2 046,72
Koszty konsultacji diabetologicznych	60,70
Łączny koszty diagnostyki we wnioskowanym PL	2 107,42
Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK	1 578,29
Roczny koszt monitorowania pacjentów po zakończonym leczeniu	572,35

* - koszty zabiegu fotokoagulacji laserowej budziły wątpliwości Agencji, zatem analitycy Agencji dokonali obliczeń uwzględniając koszty hospitalizacji związanej w wykonaniu zabiegu fotokoagulacji laserowej w ramach świadczenia 5.51.01.0002084, rozliczanego w ramach grupy JGP B84 (zgodnie z metodyką wnioskodawcy). Przyjęto wartości na podstawie Zarządzenia nr 125/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2016 r.: Hospitalizacja 16,32 pkt zamiast 16 pkt; Hospitalizacja planowana 15,50 pkt zamiast 15 pkt; Leczenie jednego dnia 13,26 pkt zamiast 13 pkt. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 781,39 PLN zamiast 762,67 PLN (wzrost kosztu o 2,45%). Średni koszt fotokoagulacji laserowej (średni koszt zabiegów przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym i szpitalnym) oszacowano na 546,79 PLN zamiast 537,43 PLN. Zmiana ta ma pomalny wpływ na wyniki niniejszej analizy (obniżenie ICUR o ok. 0,1%). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że autorzy AE wnioskodawcy z powodu braku danych założyli, że fotokoagulacja laserowa będzie przeprowadzana w 50% przypadków w trybie ambulatoryjnym i w 50% przypadków w trybie szpitalnym – średni koszt fotokoagulacji laserowej, przy takim założeniu wynosi 546,79 PLN. Na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów można jednak zauważyć, że zabieg ten jest wykonywany w 95% w ambulatorium. Koszt fotokoagulacji laserowej oszacowany przy odsetku zabiegów ambulatoryjnych na podstawie danych NFZ jest niższy i wynosi 335,65 PLN, jest zatem niższy o 38,6%. Niższy koszt fotokoagulacji laserowej skutkuje wzrostem wartości ICUR o około 2,2%, można zatem uznać, że zmiana ta ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	RAN	FK
Koszty całkowite [PLN]	38 063 / [redacted]	9 314
Koszt inkrementalny [PLN]	28 749 / [redacted]	
Efekt [QALY]	8,13	7,70
Efekt inkrementalny [QALY]	0,42	
ICUR [PLN/QALY]	67 929 / [redacted]	

* - wartość bez RSS / z RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ranibizumabu w miejsce fotokoagulacji laserowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania RAN vs FK wyniósł 67 929 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005 – **7 309,50 PLN.**

Oszacowana wartość progowa jest **wyższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto, która wynosi [redacted] PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

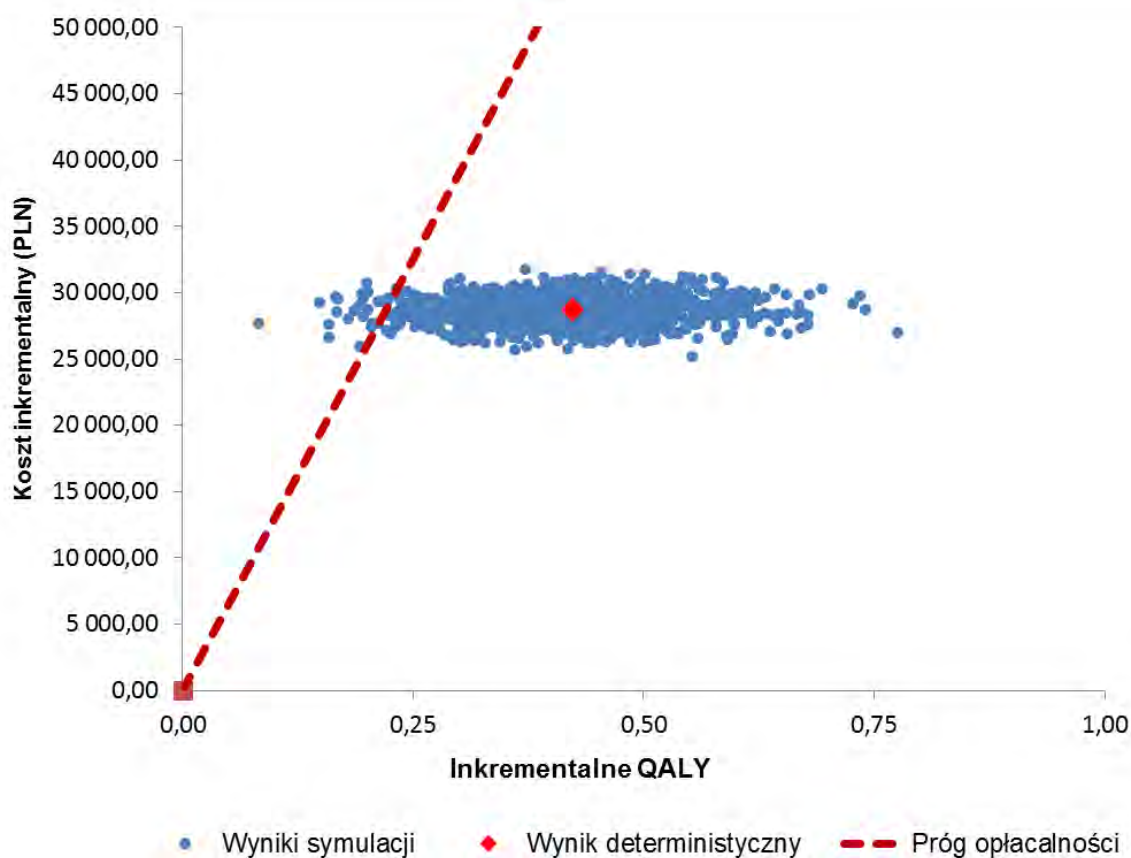
Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (inkrementalne kosztach i QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 PLN za zyskane QALY).

Na podstawie przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości oszacowano, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności RAN względem FK wynosi 97,5% bez RSS ([redacted] z RSS). 100% wyników znajduje się w 1 ćwiartce płaszczyzny opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem stosowanie RAN w miejsce FK wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowym kosztem. Na podstawie rozrzutu wyników PSA można wnioskować, że głównym źródłem niepewności jest niepewność związana z szacowaniem wyników zdrowotnych.

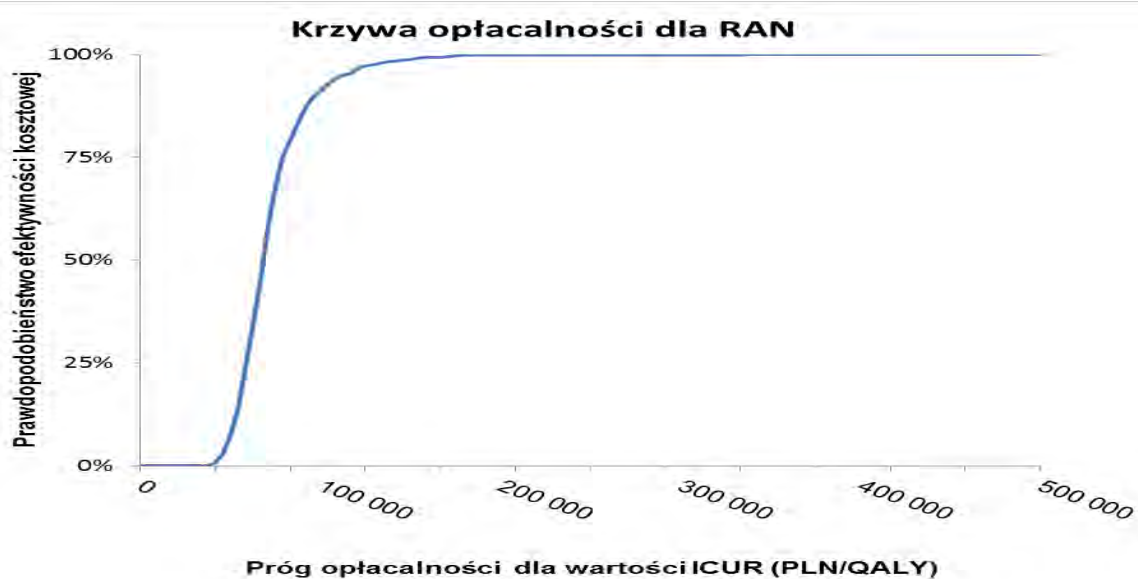
¹ 130 002 PLN

Poniżej przedstawiono wyniki PSA na płaszczyźnie opłacalności – przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS (wyniki z uwzględnieniem RSS są analogiczne, lecz znajdują się niżej na osi X – koszty inkrementalne są niższe).



Rysunek 2. Wyniki PSA dla porównania RAN vs FK bez RSS.

Dodatkowo poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności kosztowej dla porównania RAN vs FK – przedstawiono krzywą nieuwzględniającą RSS (krzywa uwzględniająca RSS ma porównywalny kształt jest natomiast przesunięta w lewą stronę).



Rysunek 3. Krzywa akceptowalności kosztowej dla porównania RAN vs FK bez RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość horyzontu czasowego. Skrócenie horyzontu czasowego do 3 lat skutkuje zmianą wnioskowania – stosowanie RAN w miejsce FK nie jest użyteczne kosztowo, wartość ICUR wynosi 251 234 PLN/QALY bez RSS (████████ PLN/QALY z RSS) – wzrost o 270% względem scenariusza podstawowego.

Analizując wyniki analizy wrażliwości można zauważyć, że większość inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych. W związku z brakiem długoterminowych danych i koniecznością poczynienia nieweryfikowalnych założeń odnośnie zachowanie się pacjentów w długim okresie czasu należy z ostrożnością interpretować wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Tak duży wpływ na wyniki skrócenia horyzontu czasowego analizy ogranicza wiarygodność wnioskowania z niniejszej analizy.

Pozostałe badane parametry nie mają już tak dużego wpływu na wyniki analizy, jednak należy zwrócić uwagę, że wybrany przez autorów jako podstawowy zestaw użyteczności stanów zdrowia jest zestawem skutkującym najkorzystniejszymi wynikami dla wnioskowanej technologii - przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR od 35% do 45%.

Podsumowując wyniki jednokierunkowych, deterministycznych analiz wrażliwości sugerują znaczną zmienność wyników AE wnioskodawcy w zależności od długości horyzontu czasowego analizy, co w świetle braku długoterminowych danych ogranicza wiarygodność wnioskowania z analizy. Dodatkowo należy podkreślić znaczny wpływ na wyniki analizy przyjętego zestawu użyteczności stanów zdrowia – w ramach analizy podstawowej uwzględniono najkorzystniejszy dla wnioskowanej technologii zestaw użyteczności.

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (pozostałe parametry przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej).

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej

Scenariusz	Zmieniany parametr (wartość analizy podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.
H-1	Horyzont czasowy (dożywni)	3 lata
E-1a	Ścieżka leczenia (przyjęto założenie, że pacjenci, którzy będą w przedziałach 36–45 oraz 46–55 nadal będą otrzymywać leczenie RAN, pomimo, że w zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku pacjentów, którzy znajdują się w stanach BCVA<0,3 (w modelu w stanie BCVA niższym niż 56–65 liter) zaprzestane jest podawanie leku.)	Wszyscy pacjenci po utracie ostrości widzenia do poziomu mniej niż 0,3 według tablicy Snellena (58 liter) i większej niż 35 liter przechodzą na terapię FK (przy zachowaniu dotychczasowej efektywności).
E-1b		Dyskontynuacja leczenia RAN związana z przejściem na terapię FK występować będzie wyłącznie wśród pacjentów z ostrością widzenia powyżej 0,3 wg tablicy Snellena. Pacjenci z ostrością widzenia pomiędzy 35 a 55 liter (stany zdrowia utożsamiane z ostrością widzenia pomiędzy 0,3 wg tablicy Snellena, a stanami oznaczającymi ślepotę) przerywają terapię RAN i rozpoczyna się u nich naturalny proces spadku ostrości widzenia tj. prawdopodobieństwo samoistnej poprawy ostrości wzroku o jeden stan wyniesie ████████, prawdopodobieństwo samoistnego pogorszenia ostrości wzroku o jeden stan wyniesie ████████, a z prawdopodobieństwem ████████ nie nastąpi zmiana ostrości wzroku (założenie na podstawie danych z badania WESDR zgodnie z modelem oryginalnym).
E-2a	Efektywność interwencji (zestaw danych dla populacji z HbA1c ≤ 8%).	Zestaw danych dla całej populacji z badania RESTORE.
E2b		Zestaw danych dla pacjentów z rozlanym DME.

Scenariusz	Zmieniany parametr (wartość analizy podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości
E-2c		Zestaw danych dla pacjentów leczonych wcześniej FK.
E-2d		Zestaw danych dla pacjentów nie leczonych wcześniej FK.
U-1a		Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Mitchell 2012, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym.
U-1b	Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009, dla WSE kompilacja wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących w ramach przeszukania i przy uwzględnieniu informacji, że zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE.	Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Lloyd 2008, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym.
U-1c	(wyniki badania RESTORE).	Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Brown 1999, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym.
U-1d		Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009, złożenie użyteczności dla WSE takiej samej jak dla BSE.
K-1	Koszt wykonania fotokoagulacji laserowej na podstawie opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji (po 50%).	Koszt wykonania fotokoagulacji laserowej na podstawie hospitalizacji.
K-2	Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej – (równy kwalifikacji do PL dla RAN) / Koszt monitorowania po zabiegu fotokoagulacji laserowej wyceniony przy uwzględnieniu badań zamieszczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego.	Koszt kwalifikacji wyceniony przy uwzględnieniu badań zamieszczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego / Koszt monitorowania po zabiegu fotokoagulacji laserowej (równy monitorowaniu w PL dla RAN).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. 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	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	Porównanie RAN z FK uznano za wybór zasadny ze względu na refundację oraz wskazanie fotokoagulacji w wytycznych praktyki klinicznych. Brak uwzględnienia terapii afliberceptem i bewacyzumabem (preparaty anti-VEGF; aflibercept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label) jako komparatora jest niezasadne, gdyż terapie te są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych i polskich, dodatkowo, zgodnie z opiniami ekspertów, mogą być refundowane w ramach JGP (bewacyzumab).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	Analiza kliniczna wykazała przewagę RAN nad FK, jednak w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono, zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie danych surowych z badań RESTORE i DRCC.net Protocol I. Z tego powodu nie możliwa była precyzyjna weryfikacja wykorzystanych danych źródłowych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.
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	Uwzględniono stopy dyskontowe zgodne z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Brak uwzględnienia terapii afliberceptem i bewacyzumabem (preparaty anti-VEGF; aflibercept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label) jako komparatora jest niezasadne, gdyż terapie te są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych i polskich, dodatkowo, zgodnie z opiniami ekspertów, mogą być refundowane w ramach JGP (bewacyzumab).

Na podstawie przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości można wnioskować, że głównym źródłem niepewności jest niepewność związana z szacowaniem wyników zdrowotnych. Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość horyzontu czasowego. Skrócenie horyzontu czasowego do 3 lat skutkuje zmianą wnioskowania. Dodatkowo można zauważyć, że większość inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych. W związku z brakiem długoterminowych danych i koniecznością poczynienia nieweryfikowalnych założeń odnośnie zachowania się pacjentów w długim okresie czasu należy z ostrożnością interpretować wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Tak duży wpływ na wyniki skrócenia horyzontu czasowego analizy ogranicza wiarygodność wnioskowania z niniejszej analizy.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wybrany przez autorów jako podstawowy zestaw użyteczności stanów zdrowia jest zestawem skutkującym najkorzystniejszymi wynikami dla wnioskowanej technologii - przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR od 35% do 45%.

Niepewnym założeniem jest również odsetek pacjentów, u których leczone będzie gorzej / lepiej widzące oko (BSE / WSE). Przyjmując, że w ramach programu lekowego leczenie obejmie pacjentów, u których terapia będzie dotyczyła jedynie oka lepiej widzącego (100% BSE) wartość ICUR spada o 39,34%, w sytuacji odwrotnej, która wydaje się jednak mało prawdopodobna (100% WSE) wartość ICUR rośnie o 21,59%. Autorzy AE w ramach analizy podstawowej założyli odsetek BSE na poziomie 40,36% (na podstawie badania RESTORE). Założenie to ma znaczny wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że autorzy AE wnioskodawcy z powodu braku danych założyli, że fotokoagulacja laserowa będzie przeprowadzana w 50% przypadków w trybie ambulatoryjnym i w 50% przypadków w trybie szpitalnym – średni koszt fotokoagulacji laserowej, przy takim założeniu wynosi 546,79 PLN. Na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów można jednak zauważyć, że zabieg ten jest wykonywany w 95% w ambulatorium. Koszt fotokoagulacji laserowej oszacowany przy odsetku zabiegów ambulatoryjnych na podstawie danych NFZ jest niższy niż uwzględniony analizie podstawowej i wynosi 335,65 PLN, jest zatem niższy o 38,6%. Niższy koszt fotokoagulacji laserowej skutkuje wzrostem wartości ICUR o około 2,2%, można zatem uznać, że zmiana ta ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości, że terapia jednego pacjenta może obejmować leczenie obu oczu, w takim przypadku należałoby się spodziewać wzrostu wartości ICUR. Informacje przedstawione

w AWA nr OT.4351.41.2016, dotyczącej leku Eylea (afibercept) w analogicznym wskazaniu sugeruję, że sytuacja taka może dotyczyć znacznej części pacjentów. Dodatkowo nie uwzględniono możliwości, że DME może rozwijać się u leczonego pacjenta w oku do tej pory niedotkniętym chorobą, jednak sytuacja ta powinna wyglądać podobnie w obu porównywanych ramionach, więc jej wpływ na wyniki analizy nie powinien być znaczny.

W modelu nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych, pomimo że w ramach analizy klinicznej odnotowano różnice IS: krwawienie doszkliskowe występowało istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN (wynik metaanalizy: RR =0,37 [95% CI: 0,15, 0,94]); odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie krwawień podspojówkowych w grupie RAN (REVEAL: RR=2,34 [95% CI: 1,003; 5,45], wynik metaanalizy: 3,20 [95% CI: 1,58; 6,49]). Trudno jednoznacznie ocenić wpływ pominięcia zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono, zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie danych surowych z badań RESTORE i DRCCR.net Protocol I. Z tego powodu nie możliwa była dokładna i precyzyjna weryfikacja wykorzystanych danych źródłowych, co stanowi ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak dowodów w zakresie parametrów widzenia dla obu oczu, istnieje niepewność w jaki sposób efekty RAN obserwowane w badaniach przełożą się na pacjentów z DME w praktyce klinicznej.

Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Jedynie koszty zabiegu fotokoagulacji laserowej budziły wątpliwości Agencji, zatem analitycy Agencji dokonali obliczeń uwzględniając koszty hospitalizacji związanej w wykonaniu zabiegu fotokoagulacji laserowej w ramach świadczenia 5.51.01.0002084, rozliczanego w ramach grupy JGP B84 (zgodnie z założeniem wnioskodawcy). Przyjęto wartości na podstawie Zarządzenia nr 125/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2016 r.: Hospitalizacja 16,32 pkt zamiast 16 pkt; Hospitalizacja planowana 15,50 pkt zamiast 15 pkt; Leczenie jednego dnia 13,26 pkt zamiast 13 pkt. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 781,39 PLN zamiast 762,67 PLN (wzrost kosztu o 2,45% w stosunku do wartości z analizy podstawowej). Średni koszt fotokoagulacji laserowej (średni koszt zabiegów przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym i szpitalnym) oszacowano na 546,79 PLN zamiast 537,43 PLN. Zmiana ta ma pomijalny wpływ na wyniki niniejszej analizy (obniżenie ICUR o ok. 0,1%).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości przeprowadzili obliczenia zasadne zdaniem Agencji, zatem nie było konieczności wykonywania obliczeń własnych.

Analitycy Agencji dokonali jedynie obliczeń uwzględniając koszty hospitalizacji związanej w wykonaniu zabiegu fotokoagulacji laserowej w ramach świadczenia 5.51.01.0002084, rozliczanego w ramach grupy JGP B84. Przyjęto wartości na podstawie Zarządzenia nr 125/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2016 r.: Hospitalizacja 16,32 pkt zamiast 16 pkt; Hospitalizacja planowana 15,50 pkt zamiast 15 pkt; Leczenie jednego dnia 13,26 pkt zamiast 13 pkt. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 781,39 PLN zamiast 762,67 PLN (wzrost kosztu o 2,45%). Średni koszt fotokoagulacji laserowej (średni koszt zabiegów przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym i szpitalnym) oszacowano na 546,79 PLN zamiast 537,43 PLN. Zmiana ta ma pomijalny wpływ na wyniki niniejszej analizy (obniżenie ICUR o ok. 0,1%). Wpływ tej zmiany uznano za pomijalny, z tego powodu nie uwzględniono korekty w ramach BIA.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że autorzy AE wnioskodawcy z powodu braku danych założyli, że fotokoagulacja laserowa będzie przeprowadzana w 50% przypadków w trybie ambulatoryjnym i w 50% przypadków w trybie szpitalnym – średni koszt fotokoagulacji laserowej, przy takim założeniu wynosi 546,79 PLN. Na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów można jednak zauważyć, że zabieg ten jest wykonywany w 95% w ambulatorium. Koszt fotokoagulacji laserowej oszacowany przy odsetku zabiegów ambulatoryjnych na podstawie danych NFZ jest niższy i wynosi 335,65 PLN, jest zatem niższy o 38,6%. Niższy koszt fotokoagulacji laserowej skutkuje wzrostem wartości ICUR o około 2,2%, można zatem uznać, że zmiana ta ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Wykonano również obliczenia związane z odsetkiem pacjentów, u których leczone będzie gorzej / lepiej widzące oko (BSE / WSE). Autorzy AE w ramach analizy podstawowej założyli odsetek BSE na poziomie 40,36% (na podstawie badania RESTORE). Przyjmując, że w ramach programu lekowego leczenie obejmie pacjentów, u których terapia będzie dotyczyła jedynie oka lepiej widzącego (100% BSE) wartość ICUR spada o 39,34%, w sytuacji odwrotnej, która wydaje się jednak mało prawdopodobna (100% WSE) wartość ICUR rośnie o 21,59%.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania leku Lucentis (ranibizumab) u dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy, z zaburzeniami widzenia. Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3–0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), z HbA1c ≤ 8%. Dodatkowo pacjenci powinni spełniać łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Ocenianą interwencję stanowi doszkliskowe podanie ranibizumabu, które porównano z fotokoagulacją laserową. Należy podkreślić, że autorzy analizy wnioskodawcy pominęli leki z grupy anty-VEGF jako komparatory, co zdaniem Agencji nie jest zasadne.

Wykorzystano technikę kosztów – użyteczności (CUA), którą przeprowadzono z perspektywy NFZ (tożsamej perspektywie wspólnej NFZ + pacjent), w dożywotnim horyzoncie czasowym. Roczne stopy dyskontowe uwzględniono na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszty badań kontrolnych i koszt braku leczenia (koszt monitorowania po zakończonym leczeniu). Przyjęto założenie, że jedna fiołka wnioskowanego leku jest wykorzystywana do podania dwóch dawek leku.

Analizę ekonomiczną oparto na dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny oryginalnym modelu (*Lucentis_DME_R_T*), który umożliwi przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki dla porównania terapii ranibizumabem z fotokoagulacją laserową. Model został wykonany w aplikacji MS Excel. Autorzy AE przeprowadzili jednokierunkową, deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analizy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne. Wyniki jednokierunkowych, deterministycznych analiz wrażliwości sugerują znaczną zmienność wyników AE wnioskodawcy w zależności od długości horyzontu czasowego analizy, co w świetle braku długoterminowych danych ogranicza wiarygodność wnioskowania z analizy. Dodatkowo należy podkreślić znaczny wpływ na wyniki analizy przyjętego zestawu użyteczności stanów zdrowia – w ramach analizy podstawowej uwzględniono najkorzystniejszy dla wnioskowanej technologii zestaw użyteczności.

Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości, że terapia jednego pacjenta może obejmować leczenie obu oczu, w takim przypadku należałoby się spodziewać wzrostu wartości ICUR. Informacje przedstawione w AWA nr OT.4351.41.2016, dotyczącej leku Eylea (aflibercept) w analogicznym wskazaniu sugerują, że sytuacja taka może dotyczyć znacznej części pacjentów. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak dowodów w zakresie parametrów widzenia dla obu oczu, istnieje niepewność w jaki sposób efekty RAN obserwowane w badaniach przełożą się na pacjentów z DME w praktyce klinicznej.

Wyniki:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ranibizumabu w miejsce fotokoagulacji laserowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania RAN vs FK wyniósł 67 929 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Skrócenie horyzontu czasowego do 3 lat skutkuje zmianą wnioskowania – stosowanie RAN w miejsce FK nie jest użyteczne kosztowo, wartość ICUR wynosi 251 234 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS) – wzrost o 270% względem scenariusza podstawowego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla leku Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005 – 7 309,50 PLN. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. W przypadku 3-letniego horyzontu czasowego cena progowa zbytu netto wynosi 1 180,97 PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. 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 analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamienym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z $HbA1c \leq 8\%$.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Ze względu na sposób finansowania (program lekowy) brak jest współpłacenia za leki, zatem obie perspektywy są tożsame.

Horyzont czasowy

2-letni (od 1 stycznia 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że ranibizumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że ranibizumab jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1134.0, Ranibizumab (rozszerzenie grupy limitowej o nowe wskazanie). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił również analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła:

- www.mojacukrzyca.org (liczba chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby);
- raporty wojewódzkie (liczba dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby);
- Sieradzki 2008, Bała 2014, Kudaj-Kurowska 2014 (liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce z $HbA1c \leq 8\%$);
- Bandurska-Stankiewicz 2011 (liczba chorych na DME wśród pacjentów z cukrzycą);
- Opinie ekspertów klinicznych (liczba chorych na CSME wśród pacjentów z DME, liczba pacjentów z rozlanym CSME i zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME);
- Browning 2007 (liczba osób z ostrością widzenia od 0,3-0,8 określona według tablicy Snellena);

- Petrella 2012 (liczba pacjentów z rozlanym CSME wśród pacjentów z CSME).

Liczbę chorych na cukrzycę świadomych swojej choroby oszacowano na podstawie pracy pt. "Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie" przygotowanej przez Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk (mojacukrzyca.org). Z uwagi na specyfikę populacji docelowej (wymóg określenia poziomu HbA1c u pacjenta przy kwalifikacji do wnioskowanego PL) przyjęto, że do populacji zaliczają się wyłącznie pacjenci świadomi swojej choroby, objęci opieką diabetologiczną. Na podstawie wojewódzkich raportów o stanie zdrowia ludności oszacowano odsetek dorosłych pacjentów z cukrzycą, wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą na **99%**. Jako odsetek określający liczbę pacjentów z cukrzycą w Polsce z HbA1c $\leq 8\%$ wykorzystano średnią z trzech badań Sieradzki 2008, Bała 2014 i Kudaj-Kurowska 2014 wynoszącą **66,9%**. Odsetek pacjentów z DME ustalono w oparciu o publikacje Bandurska-Stankiewicz 2011 - 4,4% pacjentów z cukrzycą typu 1 i 9,52% pacjentów z cukrzycą typu 2. Następnie, uwzględniając rozkład pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 włączonych do tego badania, oszacowano, że średnia wartość omawianego odsetka ważona liczbą tych pacjentów, wynosi **7,79%**. W celu oszacowania odsetka chorych na CSME wśród pacjentów z DME obliczono średnią z wartości podanych przez ankietowanych ekspertów ([REDACTED]) – **46%**. Kolejnym krokiem było oszacowanie odsetka pacjentów z rozlaną postacią CSME wśród chorych z CSME. Ze względu na niepewność danych z badania epidemiologicznego Petrella 2012 przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci (**100%**) z CSME mają postać rozlaną CSME. Liczbę pacjentów z rozlanym CSME i zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME ustalono w oparciu o średnią z wartości podanych w ankietach eksperckich – **69,5%**. Liczbę osób z ostrością widzenia od 0,3-0,8 określoną według tablicy Snellena obliczono bazując na danych z badania Browing 2007 – **61,2%**. Konserwatywnie przyjęto, że pozostałe kryteria kwalifikacji do PL (w tym wyrażenie zgody na wykonanie iniekcji doszkliskowych) spełnia **100%** pacjentów. Ze względu na fakt, iż parametry uwzględnione w modelu BIA wnioskodawcy nie są zróżnicowane w latach, autorzy analizy przyjęli, że liczebność populacji docelowej w roku 2018 i 2019 jest taka sama (pominięto dynamikę wzrostu wielkości populacji).

W analizie wrażliwości wnioskodawca testuje wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji docelowej. W wariantcie minimalnym przyjęto, że odsetek dla liczby chorych na CSME wśród pacjentów z DME wynosi 46,0% (średnia z ankiet eksperckich), a odsetek liczby pacjentów z rozlanym CSME wśród pacjentów z CSME – 43,0% (na podstawie badania Petrella 2012). Z kolei w wariantcie maksymalnym założono, że powyższe odsetki będą wynosiły odpowiednio 60% (maksymalna wartość z ankiet eksperckich) i 100% (założenie wnioskodawcy).

Koszty

Cenę preparatu Lucentis otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] PLN bez RSS. [REDACTED]

W analizie założono, że jedna fiolka leku jest wykorzystywana do podania dwóch dawek leku, zdaniem Agencji założenie to jest zasadne i wynika z praktyki klinicznej w Polsce (pomimo zapisów w ChPL Lucentis), zatem koszt dawki leku wynosi połowę ceny fiolki.

Cenę dla komparatora (fotokoagulacja laserowa) wyznaczono jako średni koszt fotokoagulacji przeprowadzonej w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji ((312,19 PLN + 762,67 PLN)/2 – przyjęto równy udział, po 50%). Koszt fotokoagulacji laserowej w ramach opieki ambulatoryjnej obliczono uwzględniając wartość punktową (36 pkt.) i koszt punktu (8,67 PLN), natomiast w przypadku hospitalizacji wyliczono średnią wycenę świadczeń obejmujących: hospitalizację, hospitalizację planowaną i „leczenie jednego dnia” (koszt punktu to 52 PLN).

Komentarz Agencji:

Autorzy analizy przyjęli wartości punktowe zabiegów w ramach hospitalizacji nieco odbiegające od wartości przedstawionych w Zarządzeniu Prezesa NFZ. Dla kosztów hospitalizacji Agencja przyjęła wartości na podstawie Zarządzenia nr 125/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2016 r.: Hospitalizacja 16,32 pkt zamiast 16 pkt; Hospitalizacja planowana 15,50 pkt zamiast 15 pkt; Leczenie jednego dnia 13,26 pkt zamiast 13 pkt. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 781,39 PLN zamiast 762,67 PLN (wzrost kosztu o 2,45% w stosunku do wartości z analizy podstawowej). Średni koszt fotokoagulacji laserowej (średni koszt zabiegów przeprowadzanych w trybie ambulatoryjnym i szpitalnym) oszacowano na 546,79 PLN zamiast 537,43 PLN. Zmiana ta ma pomijalny wpływ na wyniki niniejszej analizy.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty interwencji,

- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym,
- koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych,
- koszt braku leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	21 859	21 859
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	4 372	7 651**

*Obecnie RAN refundowany jest w ramach programu lekowego dla AMD

**przyrost populacji w horyzoncie BIA wynika z większej wartości dla rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w drugim roku refundacji

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	13 173 341	13 596 331	13 173 341	13 596 331
Koszty sumaryczne	13 173 341	13 596 331	13 173 341	13 596 331
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	53 848 811	103 037 086		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	40 675 470	89 440 755		

*wzrost kosztów w drugim roku refundacji wynika z większych wydatków na monitorowanie i podanie leku w ramach wnioskowanego PL.

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Lucentis (ranibizumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 40,7 mln PLN i 89,4 mln PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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?	TAK	-
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?	?	Zdaniem KK w dziedzinie okulistyki, prof. Marka Rękasa, obecnie aż 50% pacjentów z DME jest leczonych lekami anti-VEGF, najskuteczniejszym leczeniem jest terapia skojarzona, w tym fotokoagulacja laserowa i leki anti-VEGF. Natomiast wnioskodawca założył, że fotokoagulacja laserowa będzie zastępowana w 100% przez RAN. Ponadto, zgodnie z założeniami scenariusza istniejącego aż 21 257/ 21 859 (97%) pacjentów nie jest objętych leczeniem, a w scenariuszu nowym – 17 487/ 21 859 (80%). Eksperti opiniowani przez Agencję oszacowali, że przy pozytywnej decyzji ws. refundacji RAN w ramach wnioskowanego PL liczba pacjentów stosujących FK spadnie do 30-40%, a stosujących leczenie anti-VEGF wzrośnie do 70-80%. W praktyce klinicznej RAN będzie konkurencją nie tylko dla fotokoagulacji laserowej, ale także dla innych leków anti-VEGF stosowanych w DME.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Populację docelową wnioskodawca określił na podstawie danych epidemiologicznych. Dane sprzedażowe NFZ zostały wykorzystane jedynie w obliczeniach rozpowszechnienia wnioskowanej technologii i dotyczyły RAN i AFL w ramach programu lekowego dla AMD. Dane otrzymane przez Agencję w zakresie liczebności populacji tego programu są zbieżne z danymi wnioskodawcy. 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, w sposób jednoznaczny, 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?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. W analizie BIA wnioskodawcy liczba szacowanych iniekcji podzielona przez 2 (1 opakowanie to 2 iniekcje) w pierwszym i drugim roku refundacji wynosi odpowiednio ok 7 922 i 16 795. We wniosku założono roczną wielkość dostaw na poziomie kolejno 2040 i 3000 opakowań, taka ilość nie zaspokoi oszacowanego zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Lucentis będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.9 BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości w zakresie liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej, dawkowania, sposobu realizacji fotokoagulacji laserowej, kosztu kwalifikacji i monitorowania w przypadku fotokoagulacji laserowej, wartości mające wpływ na rozkład kohorty pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach w analizie ekonomicznej między RAN i FK.

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,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości. Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: liczebność populacji docelowej, rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej, dawkowanie, sposób realizacji fotokoagulacji laserowej, koszt kwalifikacji i monitorowania w przypadku fotokoagulacji laserowej, wartość mająca wpływ na rozkład kohorty pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach w analizie ekonomicznej między RAN i fotokoagulacją laserową.

Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. Liczebność pacjentów z cukrzycą świadomych swojej choroby Wnioskodawca określił na podstawie pracy pt. "Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie" przygotowanej przez Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk. Zawarte w publikacji dane na temat liczby chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby w 2013 r. (2,17 mln) wykorzystano do wyliczenia liczebności populacji docelowej w latach horyzontu BIA (lata 2018-2019) bez uwzględnienia dynamiki wzrostu tej populacji na przestrzeni ostatnich 6 lat. Wnioskodawca założył, że roczna liczebność populacji docelowej wyliczona na podstawie danych z 2013 roku jest taka sama w poszczególnych latach horyzontu BIA. Założenie to wydaje się nieprawidłowe, ponieważ, według doniesień literaturowych, sytuacja epidemiologiczna najprawdopodobniej uległa zmianie. Potwierdzają to dane przedstawione w Niebieskiej Księdze Cukrzycy opublikowanej w 2013 roku. Autorzy pracy przytoczyli wyniki ogólnopolskiego badania NATPOL zgodnie, z którym roczny przyrost chorych na cukrzycę wynosi 2,5%. Dodatkowo w Niebieskiej Księdze Cukrzycy (NKC 2013) przedstawiono analizę danych NFZ na temat pacjentów leczonych insuliną 2009 roku było ich 595 252, w 2010 – 613 700, a w 2011 – 627 971, co oznacza wzrost w ciągu dwóch lat o 5,5%. Według autorów: „(...) szczególnie znaczący wzrost zachorowań na cukrzycę odnotowano w ostatnich 10 latach, co m.in. jest skutkiem poprawy wykrywalności choroby w populacji ogólnej oraz coraz dłuższego okresu życia, zwłaszcza kobiet”. Na tej podstawie można wnioskować, że obecnie rok roczny przyrost populacji wnioskowanej jest jeszcze większy. Niemniej jednak, w obliczeniach własnych Agencja wprowadziła korektę do modelu BIA wnioskodawcy poprzez uwzględnienie rocznego przyrostu populacji docelowej na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC 2013. Konsekwencją przyjętego przez wnioskodawcę założenia o niezmiennym stanie epidemiologicznym wnioskowanego wskazania jest zaniżenie wydatków inkrementalnych płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję liczba dorosłych pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ICD-10 H36.0, wynosiła 54 246 i 51 330 w odpowiednio 2015 i 2016 r. Według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, aktualna liczba osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem może wynosić od 10 000 do 100 000 pacjentów (oszacowania własne). Określając liczebność populacji docelowej należy mieć na uwadze, że cukrzycowy obrzęk płamki może być również kwalifikowany do innych kodów ICD, tj. H35.8 i H35.0 (źródło: AWA nr OT.4351.41.2016). Nie można zatem wykluczyć, że w praktyce pacjenci będą częściej przypisywani do kodu ICD H36.0 ze względu na dostępność wnioskowanego programu lekowego. Opieranie się wyłącznie na danych NFZ obejmujących rozpoznanie ICD-10 H36.0 może prowadzić do niedoszacowania populacji docelowej. Ponadto, zgodnie z opinią KK w dziedzinie okulistyki, 50% pacjentów z cukrzycą obecnie jest nieleczonych ze względu na brak dostępności do leczenia, co wynika z braku uregulowania programu leczenia cukrzycowego obrzęku płamki i problemów finansowania najskuteczniejszych metod terapeutycznych.

Kolejna niepewność oszacowań populacji docelowej związana jest z parametrami określonymi na podstawie ankiet eksperckich, a w szczególności odsetkiem pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME. Parametr ten charakteryzuje się wyjątkowo wysokim stopniem rozbieżności odpowiedzi eksperckich (30-100%). Mimo znacznej niepewności, wnioskodawca nie testuje tego parametru w analizie wrażliwości i przyjmuje średnią wartość z ankiet. Zdaniem Agencji należy zweryfikować wpływ maksymalnej wartości podanej przez ekspertów na wydatki płatnika (obliczenia własne Agencji – Rozdz.6.3.3 niniejszej AWA). W opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetek ten mieści się w zakresie 50-100%. Kolejny parametr o dużej niepewności to rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej, co zostało odnotowane przez wnioskodawcę: „Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej wyznaczono na podstawie opinii eksperta i danych o rozpowszechnieniu leków anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD. Wyniki przeprowadzonych oszacowań i wartości wskazane w ankiecie przez eksperta znacząco się różniły i w związku z tym są niepewne.

Także w świetle opinii Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki rzeczywiste rozpowszechnienie RAN w zdefiniowanej populacji chorych jest trudne do oceny. Według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję odsetek rozpowszechnienia dla preparatu Lucentis w pierwszym i drugim roku refundacji będzie wynosił kolejno 40% i 45% (średnie z 2 opinii eksperckich). W modelu BIA wnioskodawca przyjął wartość rozpowszechnienia na poziomie 20% (2016 r.) i 35% (2017 r.); zakres testowany w analizie wrażliwości: 7-36% i 14-71%. W związku z powyższymi wartościami dla rozpowszechnienia przyjętymi w modelu BIA wnioskodawcy mogą być nieznacznie zaniżone. Niemniej jednak, testowane w analizie wrażliwości zakresy dla omawianego parametru są wystarczające.

Agencja dokonała oceny spójności danych pochodzących z modelu BIA z danymi otrzymanymi od NFZ. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od NFZ, program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” obejmował 2 571 pacjentów (2 487 chorych leczonych było AFL, a 84 - RAN) w 2015 r. oraz 11 987 chorych (10 435 AFL / 1 552 RAN) w 2016 r. Wnioskodawca w swoich analizach uwzględnił dane z Uchwały nr 4/2017/III Rady NFZ z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2016 r., zgodnie z którą w 2016 roku w ramach programu lekowego B.70 leczeniem RAN objętych było 1 545 pacjentów, zaś AFL otrzymało 10 440 pacjentów - są to wartości zbliżone do tych otrzymanych przez Agencję. Ze względu na dane NFZ w formie produktów rozliczeniowych Agencja nie zweryfikowała informacji o liczbie zrefundowanych opakowań AFL i RAN w ramach PL, które wnioskodawca zaczerpnął ze strony ikar.pro. Powyższe dane były wykorzystane jedynie do określenia rozpowszechnienia preparatu Lucentis. Parametr ten był dodatkowo zestawiany z opiniami ekspertów klinicznych oraz testowany w analizie wrażliwości.

Agencja zidentyfikowała niepewności analizy BIA w obrębie oszacowań kosztów dla komparatora (fotokoagulacji laserowej). Wnioskodawca ze względu na brak opublikowanych danych o liczbie zabiegów fotokoagulacji wykonanych w ambulatorium założył, że 50% zabiegów fotokoagulacji laserowej przeprowadzanych jest w warunkach ambulatoryjnych, zaś pozostałe w ramach hospitalizacji (wnioskodawca podkreślił, że jest to ograniczenie analizy BIA). Powyższe założenia stoją w sprzeczności z danymi NFZ, które otrzymała Agencja. Analiza zanonimizowanych danych indywidualnych pacjentów, w rozbiciu na poszczególnych pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: H36.0 w latach 2012 – 2016 z wyszczególnieniem wszystkich rozliczonych świadczeń wykazała, że chorzy w zdecydowanej większości leczeni są ambulatoryjnie (95-98%). Powyższe dane potwierdzają opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, tj. KK prof. Marka Rękasa i KW prof. Edwarda Wylęgały, którzy zgodnie szacują odsetek ambulatoryjnie wykonywanych zabiegów fotokoagulacji laserowych na 95%. Liczbę pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej, wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych ze statystyk JGP dotyczących liczby wykonanych zabiegów tego typu tylko w ramach hospitalizacji (kod ICD 9: 14.24 Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyniówki/siatkówki) oraz średniej liczby zabiegów tego typu wykonanych u jednego pacjenta w ciągu roku, gdyż, jak uzasadnił, nie miał dostępu do danych na temat przeprowadzonych zabiegów w trybie ambulatoryjnym. Z pewnością orientacyjną wiedzę w tym zakresie mogli mieć eksperci kliniczni ankietowani przez wnioskodawcę, takie dane jednak nie zostały przedstawione w BIA. Biorąc pod uwagę, że większość tego typu zabiegów wykonuje się obecnie ambulatoryjnie dane wejściowe do modelu BIA wnioskodawcy nie mają pokrycia w rzeczywistej opiece zdrowotnej. Należy jednak zwrócić uwagę, że takie podejście wnioskodawcy ma charakter konserwatywny, bo zaniża koszty w ramach scenariusza istniejącego i tym samym zwiększa inkrementalnie wydatki płatnika. Poniżej przedstawiono zestawienie dotyczące liczby zrefundowanych zabiegów, kwot refundacji i udziałów w liczbie zabiegów z podziałem na tryb wykonania świadczenia (w ramach hospitalizacji uwzględniono świadczenie 5.51.01.0002084 „Małe zabiegi witreoretinalne”, a w przypadku ambulatorium świadczenia: 5.31.00.0000048 i 5.31.00.0000080) w latach 2012-2016, które obliczono na podstawie otrzymanych przez Agencję danych NFZ.

Tabela 47. Liczba zrefundowanych zabiegów, kwota refundacji i udziały w liczbie zabiegów z podziałem na tryb wykonania świadczenia - obliczenia Agencji na podstawie danych NFZ

		Hospitalizacja	Ambulatorium	RAZEM
Liczba świadczeń	2012 r.	1205	20 759	21 964
	2013 r.	673	23 337	24 010
	2014 r.	793	24 128	24 921
	2015 r.	543	25 086	25 629
	2016 r.	741	23 003	23 744
Kwota refundacji [PLN]	2012 r.	952 215,1	7 431 203,9	8 383 419,0
	2013 r.	456 547,0	8 986 568,4	9 443 115,4
	2014 r.	539 666,4	9 475 310,2	10 014 976,6

	2015 r.	359 078,2	10 326 772,8	10 685 851,0
	2016 r.	492 653,2	9 844 578,0	10 337 231,2
Udziały w liczbie zabiegów [%]	2012 r.	5,5	94,5	100,0
	2013 r.	2,8	97,2	100,0
	2014 r.	3,2	96,8	100,0
	2015 r.	2,1	97,9	100,0
	2016 r.	3,1	96,9	100,0

Powyższe dane wskazują, że zdecydowana większość zabiegów przeprowadzana jest w trybie ambulatoryjnym, a ogólna liczba zabiegów fotokoagulacji systematycznie rosła w latach 2012-2014 i tylko w 2015 r. zarejestrowano o ok. 7% mniej zrefundowanych świadczeń. Wnioskodawca w celu wyznaczenia liczby fotokoagulacji w latach 2018–2019 przyjął, że liczba zabiegów będzie z każdym rokiem mniejsza o 33% niż w roku poprzednim, zgodnie z poziomem spadku z roku 2015 (podstawą tego założenia były dane ze statystyk JGP, które odnosiły się tylko do hospitalizacji). Ponadto, wnioskodawca przyjął, że liczba fotokoagulacji laserowych przeprowadzanych ambulatoryjnie jest taka sama, jak liczba tych zabiegów w ramach hospitalizacji. W świetle obliczeń Agencji, na podstawie danych otrzymanych od NFZ, założenia wnioskodawcy o malejącej liczbie zabiegów fotokoagulacji na poziomie 33% rocznie i o 50% udziale hospitalizacji są niezgodne ze stanem faktycznym. Jak obrazują przedstawione dane w powyższej tabeli, w latach 2012-2016 przy jednoczesnym spadku liczby hospitalizacji rosła liczba zabiegów wykonywanych w trybie ambulatoryjnym. Można wnioskować, że redukowano koszty fotokoagulacji poprzez „przeniesienie” zabiegów wykonywanych w ramach hospitalizacji do ambulatorium. W analizie wrażliwości zweryfikowano jedynie wariant zakładający 100% udział hospitalizacji, a dane NFZ sugerują, że właściwym podejściem byłoby testowanie założenia odwrotnego, tj. 100% udziału ambulatorium. Wnioskodawca zatem nie doszacował liczby zabiegów wykonywanych ambulatoryjnie - w modelu BIA wartość tę określono na 391 w 2018 r. i 263 w 2019 r., podczas gdy zgodnie z danymi NFZ zabiegów fotokoagulacji w trybie ambulatoryjnym może być ponad 20 000 rocznie. Zgodnie z modelem BIA wnioskodawcy, koszty jakie ponosi NFZ na zabiegi FK dla pacjentów z DME są niższe niż w rzeczywistości, a więc w kontekście inkrementalnym wydatki płatnika na finansowanie preparatu Lucentis są zawyżone (podejście konserwatywne). Obliczenia z wykorzystaniem przedmiotowych danych NFZ wykazały także, że średnia liczba zabiegów fotokoagulacji przypadająca na pacjenta wyniosła 2,17, 2,21 i 2,25 kolejno w roku 2014, 2015 i 2016. Uwzględniona w modelu BIA wnioskodawcy średnia liczba zabiegów u pacjenta z populacji docelowej w ciągu roku wynosi 1,3, zatem jest zaniżona. W obliczeniach własnych Agencja zweryfikowała, jaki wpływ na wydatki płatnika ma korekta tych danych, tj. w zakresie liczby zabiegów fotokoagulacji, udziału zabiegów wykonywanych w trybie ambulatoryjnym, trendu zmian w rocznej liczbie zabiegów oraz średniej liczbie zabiegów u pacjenta z populacji docelowej (Rozdział 6.3.3 niniejszej AWA).

Zdaniem KK w dziedzinie okulistyki, prof. Marka Rękasa, obecnie aż 50% pacjentów z DME jest aktualnie leczonych lekami anti-VEGF, najskuteczniejszym leczeniem jest terapia skojarzona, w tym fotokoagulacja laserowa i leki anti-VEGF. W opinii eksperta „w przypadku retinopatii cukrzycowej i DME 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, B17G – leczenie operacyjne. Wycena grupy B84 umożliwi w praktyce stosowanie leków „off-label” (Avastin, Triamcinolon)”. Na podstawie powyższej opinii można wnioskować, że właściwym komparatorem dla RAN, obok fotokoagulacji laserowej, mógłby być inny lek anti-VEGF, w szczególności bewacyzumab. Odmiennego zdania w zakresie odsetka pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie anti-VEGF są pozostali eksperci. Według prof. Robaszkiewicza aktualnie taką terapię otrzymuje jedynie 5% pacjentów, zaś prof. Wylęgała nie wymienia leków anti-VEGF wśród obecnie stosowanych technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym fotokoagulację laserową otrzymuje jedynie 602 na 21 257 (2,83%) pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego PL, a pozostali chorzy nie otrzymują refundowanego leczenia. W świetle otrzymanych przez Agencję opinii eksperckich odsetek ten wydaje się dość niski – klinicyści oszacowali, że obecnie frakcja chorych populacji docelowej, u której przeprowadza się zabieg fotokoagulacji laserowej, wynosi od 60 do 95%. Powyższe zastrzeżenie wydaje się tym bardziej zasadne, że wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistej liczby FK przeprowadzanych w ramach opieki ambulatoryjnej. Eksperti opiniowani przez Agencję oszacowali, że przy założeniu o pozytywnej decyzji ws. refundacji RAN w ramach wnioskowanego PL liczba pacjentów stosujących FK spadnie do 30-40%, a stosujących leczenie anti-VEGF wzrośnie do 70-80% (należy wziąć pod uwagę, że część pacjentów będzie korzystać z terapii skojarzonej); w modelu BIA wnioskodawcy wszyscy pacjenci korzystający z terapii FK w scenariuszu istniejącym przechodzą na leczenie RAN w scenariuszu nowym.

Należy zwrócić uwagę na znaczną niepewność oszacowań parametru związanego z rozpowszechnieniem RAN, co potwierdza sam wnioskodawca: „Rozbieżności w uzyskanych oszacowaniach rozpowszechnienia anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD są znaczne i przez to uzyskane wyniki są niepewne”. Parametr ten jest

testowany w analizie wrażliwości i ma największy wpływ na wydatki płatnika (w przypadku uwzględnienia maksymalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite inkrementalnie wydatki zwiększają się o ok. 80-100% w kolejnych latach analizy). Według KK Prof. Marka Rękaśa, rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej po objęciu go refundacją wyniesie 30% w pierwszym roku oraz 40% w drugim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Rozważając liczebności populacji docelowej testowanej w ramach analizy wrażliwości i obliczeń własnych Agencji, powyższe odsetki przekładają się na 2 820 - 9 042 i 3 760 - 12 056 pacjentów, odpowiednio w 2018 i 2019 r. Zdaniem KW Prof. Jacka Robaszkiewicza w 2018 r. RAN będzie stosowany przez 4 tys. pacjentów, a w 2019 r. - 6 tys., przy czym ekspert założył, że rozpowszechnienie rozłoży się równomiernie (50%) między RAN i AFL; nie uwzględniając zatem AFL maksymalna liczebność populacji, która potencjalnie może stosować RAN w ramach wnioskowanego PL to 8 tys. w pierwszym roku oraz 12 tys. w drugim roku. Podsumowując, populacja stosująca RAN w ramach wnioskowanego PL zdaniem ekspertów mieści się w zakresie ok. 3 - 9 tys. w pierwszym roku refundacji oraz ok. 4 - 12 tys. w drugim. W związku z powyższym, przyjęta w analizie BIA wnioskodawcy liczebność populacji stosującej RAN w scenariuszu nowym wynosząca ok 4,5 tys. w 2018 r. i 7,5 w 2019 r. jest dobrze oszacowana. Ponadto, w analizie wrażliwości wnioskodawca testuje maksymalny wariant tego parametru – 8 i 15,5 tys. chorych.

Ograniczenia wskazane w analizie BIA wnioskodawcy:

- „Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Lucentis.
- Dane o przebiegu leczenia pacjentów i analizę kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w sposób bezpośredni przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie założono, że w scenariuszu istniejącym u części pacjentów wykonany zostanie zabieg fotokoagulacji laserowej. Zabieg taki aktualnie wykonywany jest w trybie hospitalizacji lub w warunkach ambulatoryjnych. Dostępne są wyłącznie dane dotyczące liczby wykonanych zabiegów w ramach hospitalizacji, nie wiadomo ilu pacjentów poddano zabiegowi fotokoagulacji w warunkach ambulatoryjnych. Stąd oszacowana w analizie liczba pacjentów leczona z zastosowaniem FK może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów z DME poddanych tej metodzie terapeutycznej.
- 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.”

6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	40,68	89,44		
Liczebność populacji docelowej: 9 401 (wariant minimalny)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	17,12	37,85		
Liczebność populacji docelowej: 28 511 (wariant maksymalny)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	53,27	116,99		
Odsetek pacjentów leczonych RAN: 7,1% (2018), 13,8% (2019)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	14,02	33,85		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Odsetek pacjentów leczonych RAN: 36,3% (2018), 70,5% (2019)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	74,42	177,61		
Dawkowanie: górny przedział ufności dla średniego dawkowania RAN w wariancie podstawowym				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	43,40	97,35		
Sposób realizacji fotokoagulacji laserowej (100 % - hospitalizacja)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	40,94	89,94		
Koszt kwalifikacji i monitorowania pacjenta w przypadku zabiegu fotokoagulacji laserowej: 476,96 PLN (kwalifikacja), 2 107,42 PLN (monitorowanie)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	40,44	89,07		
Dane z analizy ekonomicznej - wartości mające wpływ na rozkład kohorty pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między RAN i fotokoagulacją laserową				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	40,05	88,67		

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia mechanizmu RSS, mają zmienne dotyczące liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej. W przypadku uwzględnienia minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej oraz minimalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne zmniejszą się o około 60% w obu latach horyzontu BIA. W przypadku uwzględnienia maksymalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne wzrosną o około 80-100% w kolejnych latach analizy. Pozostałe warianty mają minimalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy.

Komentarz Agencji:

W ramach ograniczeń analizy BIA autorzy zaznaczyli, że „Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej wyznaczono na podstawie opinii eksperta i danych o rozpowszechnieniu leków anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD. Wyniki przeprowadzonych oszacowań i wartości wskazane w ankiecie przez eksperta znacząco się różniły i w związku z tym są niepewne. Także w świetle opinii Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki rzeczywiste rozpowszechnienie RAN w zdefiniowanej populacji chorych jest trudne do ocenienia. Dodatkowo, z powyższej analizy wrażliwości wynika, że parametr dotyczący rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej jest parametrem wrażliwym. Zmiany w obrębie liczebności populacji docelowej mają również duży wpływ na wydatki płatnika publicznego. Jak wskazano w Rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA, oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej jest prawdopodobnie zaniżona, co przy zaprezentowanej wrażliwości tego parametru stanowi poważne ograniczenie analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja zidentyfikowała niepewności oszacowań w ramach analizy BIA wnioskodawcy, które wymagały weryfikacji z uwzględnieniem obliczeń własnych. Założenia i wyniki obliczeń własnych przedstawiono poniżej (wyniki przedstawiono dla całej populacji wnioskowanej):

- Roczny przyrostu populacji docelowej na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC 2013, począwszy od roku 2013 do końca horyzontu czasowego analizy BIA. Przy uwzględnieniu powyższego założenia liczba chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby w 2018 r. i 2019 r. wyniesie odpowiednio 2 836 103 i 2 992 089 pacjentów. Struktura modelu nie umożliwia przyjęcia innych wartości liczebności populacji docelowej dla poszczególnych lat horyzontu BIA, dlatego też konserwatywnie zaimplementowano do modelu wartość uzyskaną dla 2019 r. Jednocześnie przyjęto założenie, że świadomość choroby w populacji jest w każdym roku taka sama.

Wyniki: W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio

w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 56,3 mln PLN i 123,7 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o około 28% wyższe względem analizy podstawowej.

- Odsetek pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME na poziomie 100% (maksymalna wartość podawana przez ankietowanych ekspertów)

Wyniki: W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 58,8 mln PLN i 129,2 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o około 31% wyższe względem analizy podstawowej.

- Liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej w scenariuszu istniejącym, obliczona na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję. W tym wariancie, na podstawie danych NFZ, przyjęto następujące założenia:
 - Odsetek zabiegów fotokoagulacji laserowej wykonywanych w ramach hospitalizacji na poziomie 2,8%. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 47 odsetek ten utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie w latach 2013-2016, dlatego policzono średnią 4-letnią dla tego okresu.
 - Liczba hospitalizacji w pierwszym roku refundacji wyniesie 671, a w drugim 667. Z danych zamieszczonych w Tabeli 47 wynika, że od 2013 r. liczba realizowanych świadczeń w ramach hospitalizacji utrzymuje się na względnie stałym poziomie z niewielką tendencją spadkową. W związku z powyższym linię trendu (regresja liniowa) dla lat 2013-2016 ekstrapolowano na lata horyzontu BIA.
 - Liczba zabiegów FK na pacjenta na rok w obu latach refundacji wynosi 2,17 (wartość obliczona na podstawie danych NFZ dla roku 2016 r.).

Wyniki: W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 37,5 mln PLN i 78,18 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 12,1% i 20,4% niższe w kolejnych latach horyzontu BIA względem analizy podstawowej.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, która jest tożsama perspektywie NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2018 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że ranibizumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- scenariusz nowy – zakłada, że ranibizumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1134.0, Ranibizumab (rozszerzenie grupy limitowej o nowe wskazanie). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Cenę preparatu Lucentis otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN bez RSS. [redacted]

Przyjęto założenie, że jedna fiołka leku wystarcza do podania dwóch jego dawek.

Cenę dla komparatora (fotokoagulacja laserowa) wyznaczono jako średni koszt fotokoagulacji przeprowadzonej w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji $((312,19 \text{ PLN} + 762,67 \text{ PLN})/2)$.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono: koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych, koszt braku leczenia.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. Liczebność pacjentów z cukrzycą świadomych swojej choroby Wnioskodawca określił na podstawie pracy pt. *"Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie"* przygotowanej przez Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk. Zawarte w publikacji dane na temat liczby chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby w 2013 r. (2,17 mln) wykorzystano do wyliczenia liczebności populacji docelowej w latach horyzontu BIA (lata 2018-2019) bez uwzględnienia dynamiki wzrostu tej populacji na przestrzeni ostatnich 6 lat. Dane literaturowe wskazują, że rok roczny przyrost chorych na cukrzycę może wynosić 2,5-5%. Konsekwencją przyjętego przez wnioskodawcę założenia o niezmiennym sytuacji epidemiologicznej wnioskowanego wskazania jest zaniżenie wydatków inkrementalnych płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Według obliczeń własnych Agencji, rok roczny przyrostu populacji docelowej na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC 2013, począwszy od roku 2013 do końca horyzontu czasowego analizy BIA, zwiększa wydatki płatnika o ok. 28% względem analizy podstawowej.

Kolejna niepewność oszacowań populacji docelowej związana jest z parametrami określonymi na podstawie ankiet eksperckich, a w szczególności odsetkiem pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME. Parametr ten charakteryzuje się wyjątkowo wysokim stopniem rozbieżności odpowiedzi eksperckich (30-100%) i, jak wskazują obliczenia własne Agencji, ma duży wpływ na wysokość wydatków NFZ na refundację wnioskowanej technologii – przyjęcie założenia o 100% odsetku pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME zwiększa wydatki płatnika o ok. 31% względem analizy podstawowej.

Wnioskodawca ze względu na brak opublikowanych danych o liczbie zabiegów fotokoagulacji wykonanych w ambulatorium założył, że 50% zabiegów fotokoagulacji laserowej przeprowadzanych jest w warunkach ambulatoryjnych, zaś pozostałe w ramach hospitalizacji (wnioskodawca podkreślił, że jest to ograniczenie analizy BIA). Powyższe założenia stoją w sprzeczności z danymi NFZ, według których choroby w zdecydowanej większości leczenia są ambulatoryjne (95-98%). Potwierdzają to również opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, tj. KK prof. Marka Rękasa i KW prof. Edwarda Wylegały, którzy zgodnie szacują odsetek ambulatoryjnie wykonywanych zabiegów fotokoagulacji laserowych na 95%. Biorąc pod uwagę, że większość tego typu zabiegów wykonuje się obecnie ambulatoryjnie dane wejściowe do modelu BIA wnioskodawcy nie mają pokrycia w rzeczywistej opiece zdrowotnej. Należy jednak zwrócić uwagę, że takie podejście wnioskodawcy ma charakter konserwatywny, bo zaniża koszty komparatora i tym samym zwiększa inkrementalnie wydatki płatnika. Według obliczeń własnych Agencji, implementacja danych wyliczonych na podstawie informacji otrzymanych od NFZ, tj. danych w zakresie odsetka zabiegów fotokoagulacji laserowej wykonywanych w ramach hospitalizacji, liczby hospitalizacji w pierwszym i drugim roku horyzontu BIA, oraz liczby zabiegów FK na pacjenta na rok, powoduje zmniejszenie wydatków płatnika o ok 12-20%.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym fotokoagulację laserową otrzymuje jedynie 602/21 257 (2,83%) pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego PL, a pozostali chorzy nie otrzymują refundowanego leczenia. W świetle otrzymanych przez Agencję opinii eksperckich odsetek ten wydaje się dość niski – klinicyści oszacowali, że obecnie frakcja chorych populacji docelowej, u której przeprowadza się zabieg fotokoagulacji laserowej, wynosi od 60 do 95%. Powyższe zastrzeżenie wydaje się tym bardziej zasadne, że wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistej liczby FK przeprowadzanych w ramach opieki ambulatoryjnej.

Należy zwrócić uwagę na znaczną niepewność oszacowań parametru związanego z rozpowszechnieniem RAN, co potwierdza sam wnioskodawca: *„Rozbieżności w uzyskanych oszacowaniach rozpowszechnienia anty-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD są znaczne i przez to uzyskane wyniki są niepewne”*. Parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości i ma największy wpływ na wydatki płatnika (w przypadku uwzględnienia maksymalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite inkrementalnie wydatki zwiększają się o ok. 80-100% w kolejnych latach analizy). Populacja stosująca RAN w ramach wnioskowanego PL zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję mieści się w zakresie ok. 3-9 tys. w pierwszym roku refundacji oraz ok. 4-12 tys. w drugim. W związku z powyższym, przyjęta w analizie BIA wnioskodawcy liczebność populacji stosującej RAN w scenariuszu nowym jest dobrze oszacowana, wnioskodawca dodatkowo testuje maksymalną wartość dla tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowe informacje na temat powyższych uwag do modelu BIA oraz pozostałe ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę, przedstawiono w Rozdz. 6.3.1 niniejszego opracowania.

Wyniki

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Lucentis (ranibizumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie mln PLN i mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku

niewwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 40,7 mln PLN i 89,44 mln PLN.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i niewwzględnienia mechanizmu RSS, mają zmienne dotyczące liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej. W przypadku uwzględnienia minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej oraz minimalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne zmniejszą się o około 60% w obu latach horyzontu BIA. W przypadku uwzględnienia maksymalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne wzrosną o około 80-100% w kolejnych latach analizy. Pozostałe warianty mają pomijalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy

Obliczenia własne Agencji:

W ramach obliczeń własnych rozważano następujące warianty:

1. Roczny przyrostu populacji docelowej na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC 2013, począwszy od roku 2013 do końca horyzontu czasowego analizy BIA. W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku niewwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 56,3 mln PLN i 123,7 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o około 28% wyższe względem analizy podstawowej.
2. Odsetek pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME na poziomie 100% (maksymalna wartość podawana przez ankietowanych ekspertów). W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku niewwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 58,8 mln PLN i 129,2 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o około 31% wyższe względem analizy podstawowej.
3. Liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej w scenariuszu istniejącym, obliczona na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję. W ramach perspektywy NFZ uwzględniającej RSS objęcie refundacją RAN przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku niewwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 37,5 mln PLN i 78,18 mln PLN. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 12,1% i 20,4% niższe w kolejnych latach horyzontu BIA względem analizy podstawowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją RAN w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 2 kolejnych lat (analogicznie do BIA, począwszy od 1 stycznia 2018 r.), przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją RAN.

Wykorzystane przez wnioskodawcę rozwiązanie w zakresie analizy racjonalizacyjnej opiera się na możliwości obniżenia limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1050.1 blokery TNF - adalimumab, 1057.0 Cetuximab, 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab, 1082.0 Trastuzumabum, 1076.0 Sildenafilum, 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna, 1019.0 Fulvestrant, 1053.0 anagrelidum. Obniżenie limitu finansowania nastąpi w wyniku wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w obrębie tych samych grup limitowych.

Wnioskodawca w oparciu o dane sprzedażowe NFZ przeprowadził prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres styczeń 2017–grudzień 2019.

W AR rozpatrzono dwa scenariusze:

- istniejący - brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników we wspomnianych grupach limitowych;
- nowy - podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników we wspomnianych grupach limitowych począwszy od 1 stycznia 2018.

Założenia AR:

- wprowadzenie tańszego odpowiednika w programach lekowych oraz chemioterapii spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej dokładnie o 25%;
- w przypadku refundacji aptecznej, urzędowa cena zbytu za limitową dawkę dobową pierwszych odpowiedników będzie równa 75% urzędowej ceny zbytu za limitową dawkę dobową leków oryginalnych;
- w przypadku grup, gdzie refundowanych jest kilka opakowań leku oryginalnego, cena, która została wzięta pod uwagę do oszacowania maksymalnej ceny pierwszego odpowiednika, będzie naliczana od maksymalnej ceny urzędowej za limitową dawkę dobową leku oryginalnego.

Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego wykazały wydatki inkrementalne na refundację wynoszące ok. [redacted] mln PLN w 2018 roku i [redacted] mln PLN w 2019 roku z uwzględnieniem RSS. Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie **93,65 mln PLN w 2018 roku i 98,19 mln PLN w 2019 roku**. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii RAN w ramach wnioskowanego PL w horyzoncie czasowym BIA. Wyniki AR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy AR, z uwzględnieniem RSS

	2018 [mln PLN]	2019 [mln PLN]
Inkrementalny wynik BIA	[redacted]	[redacted]
Wynik AR	93,65	98,19
Inkrementalny wynik AR (oszczędności)	[redacted]	[redacted]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją RAN w leczeniu pacjentów z DME w ramach wnioskowanego PL.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 50. Uwagi ekspertów do wnioskowanego PL

Część programu	Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – KK w dziedzinie okulistyki	Dr hab. n. med. Jacek Robaszkiewicz – Prezes SZPZW	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – KW w dziedzinie okulistyki:
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag	Sugeruję rozszerzenie kryteriów kwalifikacji odnośnie: 1) czynność wzrokowa: 0,2-08 tablice Snellena HbA1c ≤ 9%	HbA1c < 8% - znacznie ograniczy dostępność (prawdopodobieństwo ok 50%);
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Uwaga do badań przy kwalifikacji: Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) nie jest widoczna, jeżeli jakość wykonania jest niska - co może prowadzić do preferowania pacjentów z gorszym wyglądem (gorzej rokujących)
Monitorowanie leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
Czas leczenia w programie	Zapis powinien być rozszerzony o możliwość zmiany leku w przypadku nieskuteczności, a spełnieniu kryterium włączenia do leczenia na drugi preparat objęty programem lekowym, przykładowy zapis: „W przypadku braku skuteczności podjętej terapii po ostatnim podaniu leku serii podawanych co miesiąc nasycających zastrzyków przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów włączenia lekarz podejmuje decyzję o zmianie leku stosowanego w programie”	Umożliwienie kontynuacji leczenia pacjentom po drugim roku terapii, którzy z powodu braku wskazań do iniekcji przez 6 kolejnych miesięcy mają po tym okresie wskazania do iniekcji. Jeżeli taki pacjent ponownie spełniałby kryteria kwalifikacji, to można mu podawać dawki leku dostosowując dawkowanie do etapu leczenia.	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lucentis (ranibizumab) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 11 sierpnia 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *ranibizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniami. Refundacja preparatu Lucentis we wnioskowanym wskazaniu ograniczana była do pacjentów z centralną grubością siatkówki oka $\geq 400 \mu\text{m}$ (NICE 2013), lub do pacjentów z zaburzeniami wzroku $\leq 5/10$, rozlaną postacią choroby i wyciekami w pobliżu centrum plamki żółtej i objętych optymalną opieką diabetologiczną (HAS 2012) lub do DME zdiagnozowaną za pomocą angiografii fluorescencyjnej (PBAC 2014), lub do klinicznie istotnej DME z hemoglobiną A1c $< 11\%$ (CADTH 2012) lub do pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) na poziomie ≤ 75 według skali ETDRS (SMC 2012). Wśród warunków rekomendacji finansowych wymieniono także obniżenie ceny (NICE 2013) i refundację maksymalnie do 9 fiolek na pacjenta (CADTH 2012). W uzasadnieniach dla wydanych rekomendacji zwrócono uwagę, że zaburzenie wzroku ma istotny negatywny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność pacjenta. Podkreślono, iż badania kliniczne porównujące RAN z fotokoagulacją prezentują wysoką jakość metodologiczną i wskazują na przewagę RAN w zakresie poprawy ostrości widzenia. Z drugiej strony, według rekomendacji NICE 2013, RAN nie stanowi innowacyjnej technologii farmakologicznej, a zastosowanie wyników prób klinicznych w odniesieniu do populacji z DME w praktyce klinicznej jest niepewne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla RAN w leczeniu DME

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2014	Leczenie zaburzeń wzroku spowodowanych DME	<p>Pozytywna z ograniczeniami RAN jest rekomendowany w monoterapii (lub terapii skojarzonej z fotokoagulacją laserową) zaburzeń wzroku spowodowanych DME zdiagnozowanym za pomocą angiografii fluorescencyjnej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosunek korzyści do ryzyka pozostał bez zmian względem poprzedniej oceny leku w tym wskazaniu (listopad 2013). • Przedstawiona aktualizacja modelu ekonomicznego wydaje się zasadne, jednak oszacowana wartość ICER jest zbyt wysoka i należy obniżyć cenę leku do akceptowalnego poziomu.
NICE 2013	Leczenie zaburzeń wzroku spowodowanych DME	<p>Pozytywna z ograniczeniami RAN jest rekomendowany jako opcja w leczeniu zaburzeń wzroku z powodu DME tylko w przypadku, gdy centralna grubość siatkówki oka ma $\geq 400 \mu\text{m}$ w momencie rozpoczęcia leczenia oraz pod warunkiem, że producent dostarczy RAN ze zniżką uznaną w ramach <i>Patient Access Scheme</i>.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Najbardziej akceptowalny ICER osiągnięto dla subpopulacji z centralną grubością siatkówki oka $\geq 400 \mu\text{m}$. • Zaburzenie wzroku ma istotny negatywny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność pacjenta z DME, a aktualną standardową terapię DME stanowi fotokoagulacja. • RAN nie stanowi innowacyjnej technologii farmakologicznej. • Eksperti stosują RAN w ramach monoterapii oraz schematów leczenia z fotokoagulacją laserową. • RAN jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. • 2 główne badania RESOTRE i DRRCR.net oceniono jako badania o wysokiej jakości metodologicznej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie wyników prób klinicznych w odniesieniu do populacji z DME w praktyce klinicznej jest niepewne. Ze względu na brak dowodów w zakresie parametrów widzenia dla obu oczu, istnieje niepewność w jaki sposób efekty RAN obserwowane w badaniach przełożą się na pacjentów z DME w praktyce klinicznej. W porównaniu z fotokoagulacją laserową schematy leczenia uwzględniające RAN są skuteczne w indukowaniu poprawy ostrości widzenia w oku leczonym przez dwa lata, brak jest jednak dowodów na dodatkową korzyść leczenia skojarzonego RAN i fotokoagulacji.
HAS 2012	Leczenie zaburzeń wzroku spowodowanych DME	<p>Pozytywna z ograniczeniami RAN jest rekomendowany dla pacjentów z zaburzeniami wzroku $\leq 5/10$ spowodowanych DME z rozlaną postacią choroby lub z wyciekami w pobliżu centrum plamki żółtej, objętych optymalną opieką diabetologiczną.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualne korzyści preparatu Lucentis są nadal znaczące u pacjentów z zaburzeniami wzroku $\leq 5/10$ spowodowanych DME z rozlaną postacią choroby lub z wyciekami w pobliżu centrum plamki żółtej, przy optymalnej opiece diabetologicznej. W innych sytuacjach zastosowanie preparatu jest niewystarczające. W świetle danych przedstawionych przez wnioskodawcę uznano, że minimalna poprawa w zakresie aktualnej korzyści została utrzymana dla preparatu Lucentis w leczeniu zaburzenia wzroku z powodu DME z rozlaną postacią choroby lub z wyciekami w pobliżu centrum plamki żółtej u pacjentów z aktywnością wzroku $\leq 5/10$, przy optymalnej opiece diabetologicznej.
CADTH 2012	Leczenie zaburzeń wzroku spowodowanych DME	<p>Pozytywna z ograniczeniami RAN jest rekomendowany w leczeniu zaburzeń wzroku spowodowanych DME pod warunkiem spełnienia poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna DME, dla której również wskazana jest fotokoagulacja laserowa, hemoglobina A1c $< 11\%$, oraz ograniczenie zużycia leku do 9 fiolek na pacjenta. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W 2 randomizowanych badaniach RCT ran bizumab, z lub bez jednoczesnej fotokoagulacji laserowej, przyczynił się do statystycznie znamiennej poprawy w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w 12 miesiącu, w porównaniu z samą fotokoagulacją. Ocena ekonomiczna przedłożona przez wnioskodawcę wykazała użyteczność kosztową (ICUR) dla RAN z fotokoagulacją laserową, w porównaniu z samą fotokoagulacją na poziomie 33 317\$ (przy założeniu wykorzystania 7 fiolek w pierwszym roku, 2 fiolek w drugim roku).
SMC 2012	Leczenie zaburzeń wzroku spowodowanych DME	<p>Pozytywna z ograniczeniami RAN jest rekomendowany w leczeniu zaburzeń wzroku spowodowanych DME u dorosłych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) na poziomie ≤ 75 według skali ETDRS w momencie rozpoczęcia leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RAN istotnie poprawił ostrość wzroku po 12 miesiącach w porównaniu ze standardowym leczeniem fotokoagulacją laserową. Wyniki faz przedłużonych otwartych prób klinicznych obejmujące 3-letni okres obserwacji sugerują utrzymanie efektu leczenia RAN. Niniejsze rekomendacje SMC biorą pod uwagę korzyści wynikające z Patient Access Scheme, które poprawiają efektywność kosztową RAN. Opinia jest również zależna od stałej dostępności PAS oraz ceny leku nie wyższej niż proponowana.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	75%	W leczeniu szpitalnym	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Brak ograniczeń	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Grecja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	100%	W leczeniu szpitalnym	Nie
Holandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	100%	Brak ograniczeń	Nie
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	W leczeniu szpitalnym	Nie
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Portugalia	100%	W leczeniu szpitalnym	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Słowenia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	100%	W leczeniu szpitalnym	Nie
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń	Nie
Włochy	100%	Brak ograniczeń	Nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lucentis jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 5 finansowanie RAN jest ograniczone do leczenia szpitalnego. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.07.2017, znak PLR.4600.501.2017.13.IS (data wpływu do AOTMiT 07.07.2017), 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 produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005 w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, we wskazaniu zgodnym z jego zapisami.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany oraz wezwany do przedłożenia stosownych uzupełnień przez Agencję pismem z dnia 07.08.2017 r., znak OT.4351.25.2017.PW.9. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.08.2017 r.

Problem zdrowotny

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

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku płamki 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.

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 płamki 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.

Na podstawie danych NFZ można oszacować liczebność pacjentów z rozpoznaniem ICD – 10: H36.0 (sprawozdane jako rozpoznanie główne lub współistniejące) dla poszczególnych lat: 2014 r.: 11 511, 2015 r.: 11 716, 2016 r.: 10 597. Należy jednak mieć na uwadze, że zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku płamki, w tym cukrzycowego obrzęku płamki. 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. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca dobrał prawidłowo fotokoagulację laserową.

Należy podkreślić, że pomimo próśb Agencji niezasadnie pominięto aflibercept oraz bewacyzumab, które stanowią 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 anty-VEGF.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania wnioskowanej technologii z innymi preparatami przeciwciał anty-VEGF (aflibercept, bewacyzumab) podawanych w iniekcjach doszkliskowych które są zalecane w najnowszych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i międzynarodowych jako pierwsza linia leczenia w rozlanym DME z zajęciem dołka.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących ranibizumab (RAN) z fotokoagulacją laserową (FK) (LUCIDATE, READ-2, RED-ES, RESPOND, RESTORE, REVEAL, Turkoglu 2015). Interpretując wyniki niniejszej analizy klinicznej należy mieć na uwadze poniższe

ograniczenia: populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, m. in. pod względem poziomu HbA1c i ostrości wzroku; do badań LUCIDATE, READ-2, Re-Des włączano pacjentów ze zdefiniowaną minimalną grubością siatkówki w polu centralnym (CRT), podczas gdy proponowany program lekowy nie definiuje minimalnej wartości CRT; w badaniach LUCIDATE, READ-2, Re-Des, i Turkoglu 2015 brało udział stosunkowo mało pacjentów, w pozostałych badaniach liczba pacjentów była już wyższa; brak zaślepienia badań (poza badaniem RESTORE i REVEAL, gdzie pozorowano podanie RAN lub zabieg FK); do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta, zatem ich wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych rezultatów leczenia; w większości prac ocena efektu terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji mITT; w badaniach READ-2 oraz Turkoglu 2015 wyniki raportowano dla 6-miesięcznego okresu leczenia. Dane te poddano kumulacji z wynikami pozostałych badań, w których czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy.

Na podstawie wyników analizy klinicznej można stwierdzić istotną statystycznie przewagę ranibizumabu nad fotokoagulacją laserową pod względem jakości życia, najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz zmiany grubości siatkówki w polu centralnym. W badaniach uwzględnionych w analizie nie badano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie całkowite pacjentów, natomiast jakość życia analizowana była jako drugorzędowy punkt końcowy.

Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5-D nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (RAN vs FK) zarówno w przypadku poszczególnych badań jak i po przeprowadzeniu metaanalizy.

Ocena jakości życia kwestionariuszem VFQ-25 wykazała IS przewagę RAN nad FK, zarówno w poszczególnych badaniach (RESPOND: MD = 6,00 [2,7; 9,4]; RESTORE: MD = 4,10 [0,8; 7,4]; Turkoglu 2015 MD = 3,30 [brak danych] - autorzy badania określili wynik jako IS, jednak z powodu braku CI wynik należy interpretować z ostrożnością) jak i w metaanalizie badań RESPOND i RESTORE: MD = 5,05 [2,68; 7,42].

Analizując populację ogólną uwzględnionych badań pod względem średniej zmiany BCVA względem wartości początkowej, za pomocą liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS, RAN wykazał przewagę IS nad FK w badaniach RESPOND: MD = 8,60 [4,99; 12,21], RESTORE: MD = 6,20 [3,60; 8,70], REVEAL: MD = 4,90 [2,96; 6,84] oraz Re-Des: MD = 4,70 [0,43; 8,97] (obliczenia własne Agencji). Wyniki badań LUCIDATE i READ-2, z powodu braku wystarczających informacji należy interpretować z ostrożnością. Również wyniki metaanalizy badań Re-Des, RESPOND, RESTORE, REVEAL wykazały znamienne statystycznie przewagę terapii RAN nad FK w przypadku średniej zmiany BCVA: MD= 5,75 [4,40; 7,10].

Analizując średnią zmianę BCVA względem wartości początkowej, za pomocą liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS autorzy AKL przeprowadzili dodatkową analizę w podgrupach wyników badań RESTORE i REVEAL. W przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c < 8%; BCVA >73 liter; DME rozlane i BCVA > 73 litery nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami RAN i FK. U pacjentów z wyjściową BCVA >73 liter zmiana odczytywanych liter na tablicy EDTRS wyrażona jako *mean average change* (średnia otrzymana z uśrednienia wartość parametru w kolejnych miesiącach obserwacji względem wartości wyjściowej) była znamienne statystycznie wyższa w grupie RAN niż w FK w wyniku przeprowadzonej metaanalizy (MD= 3,26 [0,33; 6,19], p=0,029), natomiast brak jest IS w poszczególnych badaniach włączonych do tej metaanalizy. Podgrupy pacjentów z DME typu rozlanego oraz bez makulopatii niedokrwiennej uzyskiwały wyższą poprawę BCVA w grupie interwencji niż w grupie komparatora, zarówno w poszczególnych badaniach jak i w wyniku metaanalizy różnice te były istotne statystycznie (DME rozlane: metaanaliza MD= 5,66 [3,97; 7,35], pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej MD= 4,86 [3,09; 6,62]).

W badaniach raportowano także odsetek oczu, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie BCVA o ≥ 5 , 10, 15 odczytywanych liter na tablicy EDTRS. W przypadku wszystkich analizowanych badań (READ-2, RESPOND, RESTORE, REVEAL) uzyskiwano wyższy odsetek oczu z poprawą o minimum 5, 10 i 15 liter w grupie RAN w stosunku do FK. Różnice uzyskane w poszczególnych badaniach jak i te uzyskane w wyniku metaanaliz są istotne statystycznie. Pogorszenie BCVA o minimum 5 liter raportowano jedynie w badaniu REVEAL, uzyskano wynik IS na korzyść grupy RAN. Pogorszenie BCVA o minimum 10 i 15 liter raportowano w badaniach RESTORE i REVEAL, wyniki IS na korzyść RAN uzyskano w badaniu RESTORE oraz w metaanalizie obu badań, w przypadku wyników raportowanych w badaniu REVEAL wyniki nie były istotne statystycznie.

Średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) raportowano we wszystkich badaniach włączonych do AKL. Wszystkie włączone badania raportowały większą redukcję CRT w grupie RAN niż w grupie FK, jednak tylko w przypadku badań Re-Des i RESTORE różnice na korzyść RAN była IS, w pozostałych badaniach: LUCIDATE, READ-2, RESPOND i REVEAL nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wynik przeprowadzonej metaanalizy badań wskazuje IS większe średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej w grupie RAN w porównaniu do FK (MD=-43,65 [-63,24; -24,07]).

W przypadku 2 badań: RESTORE i READ-2 włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono w schemacie otwartej próby ocenę długookresowej skuteczności stosowania RAN. Faza przedłużona w obu badaniach następowała zaraz po zakończeniu fazy RCT i trwała w przypadku badania RESTORE - 24 miesiące, natomiast w badaniu READ-2 - 30 miesięcy (uwzględniając fazy RCT każdego z badań okres obserwacji pacjentów trwał łącznie 36 miesięcy). W fazie przedłużonej badania RESTORE wszyscy pacjenci przyjmowali RAN, który był przyjmowany w schemacie PRN (*pro re nata*, w razie potrzeby), możliwe było także leczenie FK schemacie PRN (wg protokołu EDTRS). W badaniu READ-2 po zakończeniu 6 miesięcznej fazy RCT pacjenci z grupy RAN byli poddawani ocenie grubości siatkówki co 2 miesiące, w przypadku wyniku 250 μ m lub wyższym wykonywano iniekcje doszklistkową RAN. Pacjenci z grupy FK również byli poddawani ocenie analogicznie do grupy RAN w przypadku grubości siatkówki wynoszącej 250 μ m lub wyższym pacjenci mogli przyjmować iniekcje doszklistkowe lub kontynuować zabiegi laserowej fotokoagulacji (jeżeli poprzedni zabieg był minimum 3 miesiące wcześniej). Po 24 miesiącach skrócono okres oceny pacjentów do 1 miesiąca.

Ocenę jakości życia pacjentów w fazie przedłużonej przeprowadzono jedynie w badaniu RESTORE z użyciem kwestionariusza NEI VFQ-25. Pacjenci w grupie RAN-RAN uzyskali poprawę jakości życia (wynik złożony) o 6,5 pkt po 12 miesiącach, poprawa jakości życia po 36 miesiącach obniżyła się do wzrostu o 5,0 pkt względem wartości na początku badania. W przypadku grupy FK-RAN po 12 miesiącach obserwowano wzrost jakości życia (wynik złożony) o 2,4 pkt, natomiast po 36 miesiącach o 3,9 pkt względem wartości z początku badania.

Średnia zmiana BCVA oceniana za pomocą tablic EDTRS utrzymywała się na stałym poziomie podczas trwania faz przedłużonych badań READ-2 i RESTORE zarówno w grupie uprzednio przyjmującej RAN jak i FK. W badaniu RESTORE średnia zmiana BCVA raportowana dla subpopulacji pacjentów z rozlanym DME, z nieobecny niedokrwieniem siatkówki na początku badania czy ostrością widzenia na początku badania >73 liter EDTRS utrzymywała się na tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w obu analizowanych grupach.

W badaniach READ-2 i RESTORE w 24 miesiącu odsetek oczu z poprawą o ≥ 5 liter w grupach przyjmujących uprzednio RAN wynosił kolejno 54% oraz 66%, natomiast w przypadku wcześniejszych zabiegów FK wyniósł on 55% i 50%, w 36 miesiącu badania odsetek ten zwiększył się w grupie uprzednio przyjmującej RAN w badaniu READ-2 oraz FK-RAN badania RESTORE o 17% i 8%, natomiast w pozostałych grupach pozostał bez zmian (grupa RAN-RAN z badania RESTORE) lub odnotowano pogorszenie (grupa FK-RAN z badania READ-2). Odsetek oczu z poprawą o ≥ 10 i ≥ 15 liter w grupach RAN-RAN wyniósł w 24 miesiącu 42% i 43% dla poprawy o ≥ 10 liter oraz 25% i 29% dla poprawy o ≥ 15 liter, odpowiednio w badaniach READ-2 i RESTORE, odsetek ten nieznacznie wzrósł do 36 miesiąca (jedynie dla poprawy o ≥ 15 liter w badaniu RESTORE nastąpił spadek o 1%). W przypadku oczu poddanych w fazie RCT zabiegom FK: w badaniu READ-2 odsetek oczu z poprawą o ≥ 10 liter wyniósł 23% i 9% dla poprawy o ≥ 15 liter w 24 i 36 miesiącu (brak zmian między 24 i 36 miesiącem), w badaniu RESTORE poprawa o ≥ 10 liter odnotowana została u 34% oczu w 24 miesiącu i u 42% w 36 miesiącu (wzrost o 8%), poprawa o ≥ 15 liter wyniosła 19% w 24 miesiącu i nieznacznie wzrosła do 22% w 36 miesiącu.

W badaniu RESTORE odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5 , 10, 15 liter pozostał na praktycznie tym samym poziomie w 24 i 36 miesiącu w grupie RAN-RAN, natomiast w grupie FK-RAN odsetek pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku o ≥ 5 liter wzrósł z 10% do 15%, a odsetek pacjentów z pogorszeniem o ≥ 10 i 15 liter praktycznie się nie zmienił między 24 i 36 miesiącem.

Grubość siatkówki w polu centralnym u pacjentów przyjmujących RAN w fazie RCT badania RESTORE utrzymywała się na zbliżonym poziomie od końca fazy RCT do 36 miesiąca leczenia, zaś w przypadku osób uprzednio leczonych FK po włączeniu RAN obserwowano dalszą redukcję CRT. W badaniu READ-2 po zakończeniu fazy RCT u pacjentów leczonych uprzednio RAN zaobserwowano niewielki wzrost grubości siatkówki w okresie do 24 miesięcy, po czym w okresie od 24 do 36 miesiąca obniżenie CRT osiągnęło poziom wyższy niż na końcu fazy RCT. W grupie pacjentów leczonych uprzednio FK włączenie RAN spowodowało dalszą redukcję CRT względem wartości wyjściowych.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych są zbieżne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy (szczegółowy opis opracowań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH”). Jedynie w badaniu Avery 2015 przedstawiono sprzeczny z pozostałymi pracami, oraz wnioskami z AKL wniosek, że stosowanie RAN lub AFL w porównaniu do FK lub terapii pozorowanej zwiększa ryzyko zgonu (OR = 2,98 [1,44; 6,14]), udaru (OR = 2,33 [1,04; 5,22]) oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (OR = 2,51 [1,08-5,82]). Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka wystąpienia zawałów serca oraz tętnicznych zdarzeń tromboembolicznych u chorych otrzymujących RAN.

Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa RAN vs AFL (na podstawie AWA nr OT.4351.41.2016)

Wnioskodawca nie uwzględnił porównania ranibizumabu z innymi lekami z grupy anty-VEGF, z tego powodu poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ranibizumabu z afliberceptem (RAN vs AFL), które zostały zweryfikowane przez Agencję w ramach analizy AWA Eylea nr. OT.4351.41.2016.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem dostępne w analizie weryfikacyjnej dot. zasadności finansowania produktu leczniczego Eylea (aflibercept) (dostęp do AWA na stronie BIP Agencji) zostało przeprowadzone na podstawie wyników badań randomizowanych: VIVIT i VISTA dla afliberceptu i badań RESTORE i REVEAL dla ranibizumabu. Porównanie 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, zmiany CRT oraz profilu bezpieczeństwa. Z uwagi na dostępność danych dla RAN analiza porównawcza została ograniczona do danych raportowanych w 52-tygodniowym 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. Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich domniemaną zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą fixed effect model (model efektów stałych).

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS). Aflibercept i ranibizumab istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter w porównaniu z FK, a w wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN dla tego punktu końcowego. Obie technologie także istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z FK, natomiast porównanie pośrednie nie wykazało IS różnic pomiędzy AFL a RAN. W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany grubości siatkówki - CRT. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznych pomiędzy AFL i RAN w profilu bezpieczeństwa.

Interpretując wyniki porównania pośredniego AFL vs RAN należy mieć na uwadze ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, m. in. fakt, że ocena homogeniczności badań wykazała, że włączone do porównania pośredniego badania różnią się pomiędzy sobą (głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej). Różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów włączonych do porównania poddają pod wątpliwość wiarygodność wyników porównania pośredniego między AFL i RAN.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy klinicznej po 6-12 miesiącach odnotowano 4 zgony w grupie RAN oraz 3 w grupie FK. We wszystkich badaniach nie odnotowano różnic IS w występowaniu zgonów, wynik przeprowadzonej metaanalizy badań również nie wskazywał IS różnic.

W analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między RAN a FK w każdym z okresów obserwacji, również przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza nie wykazała różnic IS. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu AE metaanaliza badań nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy kohortami, jedynie w badaniach RESPOND i REVEAL odnotowano istotnie niższy odsetek utraty pacjentów w grupie RAN.

Analizie statystycznej poddano również poszczególne zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w którymkolwiek z badań u powyżej 10% pacjentów. Na podstawie wyników z poszczególnych badań oraz metaanaliz wykazano, że stosowanie RAN w porównaniu do FK wiązało się z IS różnicami w odniesieniu do: krwawień doszkliskowych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN (wynik metaanalizy: **RR =0,37 [95% CI: 0,15, 0,94]**) oraz krwawień podspojówkowych, które występowały częściej w grupie RAN (REVEAL: **RR=2,34 [95% CI: 1,003; 5,45]**, wynik metaanalizy: **3,20 [95% CI: 1,58; 6,49]**). W grupie RAN nie odnotowano przypadków ciężkich krwawień doszkliskowych w badaniach RESPOND i REVEAL natomiast w przypadku grup FK wystąpiły 3 ciężkie krwawienia doszkliskowe. Nie odnotowano IS różnic w występowaniu ciężkich krwawień doszkliskowych pomiędzy badanymi grupami.

W odniesieniu do długoterminowego profilu bezpieczeństwa wyniki badania RESTORE wskazują, że niepożądane zdarzenia okulistyczne dotknęły ok. 50% pacjentów po 24 miesiącach trwania badania i ok. 60% pacjentów po 36 miesiącach we wszystkich analizowanych grupach. Zdarzenia nieokulistyczne po 24 miesiącach wystąpiły u ok 70% pacjentów uprzednio przyjmujących RAN i u ok. 80% wcześniej stosujących FK, natomiast po 36 miesiącach nieokulistyczne AE wystąpiły u ok. 80% pacjentów w obu grupach. W czasie trwania fazy

przedłużonej odnotowano 2 zgony w grupie RAN-RAN i 3 w grupie FK-RAN. Najczęstszymi AEs we wszystkich analizowanych grupach były: ból oka, zapalenie nosogardzieli i nadciśnienie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ranibizumabu w miejsce fotokoagulacji laserowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania RAN vs FK wyniósł 67 929 PLN/QALY bez RSS (████████ PLN/QALY z RSS). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Skrócenie horyzontu czasowego do 3 lat skutkuje zmianą wnioskowania – stosowanie RAN w miejsce FK nie jest użyteczne kosztowo, wartość ICUR wynosi 251 234 PLN/QALY bez RSS (████████ PLN/QALY z RSS) – wzrost o 270% względem scenariusza podstawowego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla leku Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., kod EAN:5909990000005 – 7 309,50 PLN. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. W przypadku 3-letniego horyzontu czasowego cena progowa zbytu netto wynosi 1 180,97 PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali, w ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame), z uwzględnieniem RSS, że objęcie refundacją preparatu Lucentis (ranibizumab) przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie ████████ mln PLN i ████████ mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wzrosną odpowiednio o 40,7 mln PLN i 89,44 mln PLN w kolejnych latach analizy.

Obliczenia własne Agencji:

1. Roczny przyrostu populacji docelowej na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC 2013, począwszy od roku 2013 do końca horyzontu czasowego analizy BIA. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 27,9% i 27,8% wyższe w kolejnych latach horyzontu BIA względem analizy podstawowej.
2. Odsetek pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME na poziomie 100% (maksymalna wartość podawana przez ankietowanych ekspertów). Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 31,0% i 30,8% wyższe w kolejnych latach horyzontu BIA względem analizy podstawowej.
3. Liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej w scenariuszu istniejącym, obliczona na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 12,1% i 20,4% niższe w kolejnych latach horyzontu BIA względem analizy podstawowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych, wszystkie z ograniczeniami. Refundacja preparatu Lucentis we wnioskowanym wskazaniu ograniczana była do pacjentów z centralną grubością siatkówki oka $\geq 400 \mu\text{m}$ (NICE 2013), lub do pacjentów z zaburzeniami wzroku $\leq 5/10$, rozlaną postacią choroby i wyciekami poblizu centrum plamki żółtej i objętych optymalną opieką diabetologiczną (HAS 2012) lub do DME zdiagnozowaną za pomocą angiografii fluorescencyjnej (PBAC 2014), lub do klinicznie istotnej DME z hemoglobiną A1c $< 11\%$ (CADTH 2012) lub do pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) na poziomie ≤ 75 według skali ETDRS (SMC 2012). Wśród warunków rekomendacji finansowych wymieniono także obniżenie ceny (NICE 2013) i refundację maksymalnie do 9 fiolek na pacjenta (CADTH 2012). W uzasadnieniach dla wydanych rekomendacji zwrócono uwagę, że zaburzenie wzroku ma istotny negatywny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność pacjenta. Podkreślono, iż badania kliniczne porównujące RAN z fotokoagulacją prezentują wysoką jakość metodologiczną i wskazują na przewagę RAN w zakresie poprawy ostrości widzenia. Z drugiej strony, według rekomendacji NICE 2013, RAN nie stanowi innowacyjnej technologii farmakologicznej, a zastosowanie wyników prób klinicznych w odniesieniu do populacji z DME w praktyce klinicznej jest niepewne.

Uwagi dodatkowe

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.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z odpowiednią technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) - iniekcja afliberceptu, bewacyzumabu (off-label) oraz laseroterapia stanowią technologie refundowane w ramach systemu JGP. Należy podkreślić, że wymienione powyżej terapie anti-VEGF są rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT: „(...) Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi)”. W APD wnioskodawca zaznacza, że „(...) Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż u chorych z zaburzeniami wzroku spowodowanymi CSME standardem postępowania powinno być doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF, które pozwala na uzyskanie znaczącej poprawy jakości widzenia. Wytyczne polskie (PTO 2014) oraz niektóre wytyczne (AOA 2014, TGWG 2014, AAO 2016) wskazują również na możliwość wykorzystania laserowej fotokoagulacji u chorych z CSME, zwłaszcza w przypadku niedostępności technologii o aktywności anti-VEGF”.</p> <p>W świetle rozważanego problemu istotny wydaje się fakt, że Prezes AOTMiT w dniu 1 marca 2017 r. wydał pozytywną rekomendację dla afliberceptu (preparat Eylea) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.</p> <p>Z uwagi na powyższe, w zakresie komparatorów dla ranibizumabu, obok fotokoagulacji laserowej, powinny być uwzględnione terapie anti-VEGF, a w szczególności aflibercept.</p> <p>Ponad to, w związku z nieuwzględnieniem porównania z terapią anti-VEGF nie spełnione są również § 5 i § 6 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, które Agencja uwzględniła.</p> <p>Ostatecznie uznano, że analizy HTA spełniły wymagania minimalne w tej materii.</p>
<p>Niezasłепione badania READ-2, RED-ES, RESPOND i Turkoglu 2015 zostały włączone do przeglądu systematycznego, pomimo że kryteria włączenia uwzględniają randomizowane badania kliniczne z zaśłепieniem (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, które Agencja uwzględniła.</p> <p>Ostatecznie uznano, że analizy HTA spełniły wymagania minimalne w tej materii.</p>
<p>Koszty zabiegu fotokoagulacji laserowej (świadczenie 5.51.01.0002084) nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, w związku z czym informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, które Agencja uwzględniła.</p> <p>Pomimo wyjaśnień wnioskodawcy, nie uwzględniono dokładnych wartości punktowych świadczenia 5.51.01.0002084 (wnioskodawca przyjął najprawdopodobniej wartość zaokrąglone), uznano zatem, że analizy nie spełniają wymagań minimalnych w tej materii. Niezgodność ta nie ma znaczącego wpływu na wyn ki analizy ekonomicznej, a tym samym na wnioskowanie z AWA.</p>
<p>BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (...) (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia) - wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, nie określił jednak maksymalnego i minimalnego wariantu oszacowania BIA (wariantów skrajnych analizy) np. w odniesieniu do liczebności populacji docelowej przedstawiono wyłącznie wariant minimalny i podstawowy.</p>	TAK	<p>Uzupełniono niezgodność, zatem analizy spełniają wymagania minimalne w tej materii.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatorów leków z grupy anti-VEGF – iniekcja afliberceptu oraz bewacyzumabu (off-label). Należy podkreślić, że wymienione powyżej terapie anti-VEGF są rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT: „(...) Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi)”. W APD wnioskodawca zaznacza, że „(...) Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż u chorych z zaburzeniami wzroku spowodowanymi CSME standardem postępowania powinno być doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF, które pozwala na uzyskanie znaczącej poprawy jakości widzenia. Wytyczne polskie (PTO 2014) oraz niektóre wytyczne (AOA 2014, TGWG 2014, AAO 2016) wskazują również na możliwość wykorzystania laserowej fotokoagulacji u chorych z CSME, zwłaszcza w przypadku niedostępności technologii o aktywności anti-VEGF”. Dodatkowo należy podkreślić, że Prezes AOTMiT w dniu 1 marca 2017 r. wydał pozytywną rekomendację dla afliberceptu (preparat Eylea) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Z uwagi na powyższe, w zakresie komparatorów dla ranibizumabu, obok fotokoagulacji laserowej, powinny być uwzględnione terapie anti-VEGF, a w szczególności aflibercept.

Informacje wstępne:

- Autorzy analiz nie przedstawili informacji o ewentualnym konflikcie interesów.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Jak wspomniano wyżej autorzy analiz wnioskodawcy nie wykonali porównania z innym lekami z grupy anti-VEGF, pomimo wskazywania tych leków w wytycznych klinicznych.

Analiza kliniczna:

- Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej, z tego powodu danych tych nie przedstawiono w analizach.
- Populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, m. in. pod względem poziomu HbA1c oraz ostrości wzroku.
- Autorzy analizy nie przedstawili dokładnego opisu metodyki przeprowadzonej metaanalizy danych, nie odniesiono się do przyczyn heterogeniczności uwzględnionych w metaanalizie badań, określono jedynie stopień heterogeniczności.

Analiza ekonomiczna:

- Efekty zdrowotne wykorzystane w modelu farmakoekonomicznym nie pochodzą wprost z analizy klinicznej. Autorzy AE wykorzystali dane surowe z badań RESTORE i DRRCR.net Protocol I. Z tego powodu nie możliwa była dokładna i precyzyjna weryfikacja wykorzystanych danych źródłowych.
- W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono możliwości, że terapia jednego pacjenta może obejmować leczenie obu oczu, nie zbadano wpływu uwzględnienia zdarzeń niepożądanych oraz nie testowano odsetka leczonych BSE / WSE.
- Autorzy AE nie przedstawili oddzielnie i nie ocenili danych o efektywności praktycznej i eksperymentalnej.

Analiza wpływu na budżet:

- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywistym wydatkom płatnika publicznego. Wnioskodawca nie uwzględnił rocznego przyrostu populacji docelowej i wysokiego odsetka zabiegów FK wykonywanych ambulatoryjnie (ze względu na brak dostępu do danych).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Abouammoh 2013	Abouammoh MA. (2013) Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. <i>Can. J. Ophthalmol.</i> 48(4):317–323.
Avery 2015	Avery RL, Gordon GM. (2016) Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Ophthalmol</i> 134(1):21–29.
Berger 2015	Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacsy F. (2015) Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. <i>Can. J. Ophthalmol.</i> 50(3):209–216.
Bong 2016	Bong A, Doughty MJ, Button NF, Mansfield DC. (2016) On the relationship between visual acuity and central retinal (macular) thickness after interventions for macular oedema in diabetics: a review. <i>Clin Exp Optom</i> 99(6):491–497
Chen 2014	Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. (2016) Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. <i>J Clin Pharm Ther</i>
Comyn 2014	Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, Bunce CV, Patel PJ, Egan CA, Bainbridge JW, Hykin PG. (2014) A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). <i>Am. J. Ophthalmol.</i> 157(5):960–970
Do 2013	Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA, READ-2 Study Group. (2013) Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. <i>JAMA Ophthalmol</i> 131(2):139–145.
Ford 2012	Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. (2012) The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. <i>BMJ</i> 345:e5182.
Ford 2013	Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. (2013) Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 3(3):e002269
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. (2015) The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 122(7):1402–1415.
Korobelnik 2015	Korobelnik J-F, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, Worthy G, Muston D, Do DV. (2015) Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). <i>BMC Ophthalmology</i> 15:52.
Lopez-Galvarez 2014	López-Gálvez MI, Arias L, Roura M. Efficacy and safety profile of ranibizumab versus laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema. <i>Re-Des Study</i> .
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. <i>Ophthalmology</i> 118(4):615–625.
Nguyen 2009	Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA, READ-2 Study Group. (2009) Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. <i>Ophthalmology</i> 116(11):2175–2181.e1.
Nguyen 2010,	Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, i in. (2010) Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. <i>Ophthalmology</i> 117(11):2146–2151.
Ollendorf 2013	Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. (2013) Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 29(4):392–401
Regnier 2014	Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. (2014) Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>PLOS ONE</i> 9(7):e102309
Turkoglu 2015	Turkoglu EB, Celik E, Aksoy N, Bursalı O, Ucak T, Alagoz G. (2015) Changes in vision related quality of life in patients with diabetic macular edema: Ranibizumab or laser treatment? <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> 29(4):540–543.

Virgili 2014	Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
Wang 2012	Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. (2012) Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. <i>Curr. Eye Res.</i> 37(8):661–670
Yanagida 2014	Yanagida Y, Ueta T. (2014) Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. <i>Retina (Philadelphia, Pa.)</i> 34(4):629–635
Zhang 2016	Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. (2016) The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 11(7):e0159553
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAO 2016	Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. Dostęp: https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016 .
ICO 2017	Update 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Dostęp: http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf .
CADTH 2012	Rekomendacja CADTH - ranibizumab (Lucentis). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf . [data dostępu: 11.08.2017 r.]
HAS 2012	Rekomendacja HAS - ranibizumab (Lucentis). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339922/en/lucentis [data dostępu: 11.08.2017 r.]
NICE 2013	Rekomendacja NICE - ranibizumab (Lucentis) (TA274). https://www.nice.org.uk/guidance/ta274 [data dostępu: 11.08.2017 r.]
PBAC 2014	Rekomendacja PBAC - ranibizumab (Lucentis). http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf [data dostępu: 11.08.2017 r.]
SMC 2012	Rekomendacja SMC - ranibizumab (Lucentis). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/711_11_ranibizumab_lucentis/ranibizumab_Lucentis_Resubmission [data dostępu: 11.08.2017 r.]
Pozostałe publikacje	
Kaiser 2009	Kaiser PK. 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. 2009
Gregori 2010	Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. <i>Retina (Philadelphia, Pa.)</i> 30(7):1046–1050. 2010
IOZ 2016	Raciborski F, Klak A, Gawinska E, Figurska M. (2016) Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. <i>IOZ</i> Dostęp: https://media.wix.com/ugd/065e7f_5814819db08a4696906e9755bc92f7c1.pdf .
ICO 2017	ICO. (2017) Update 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Dostęp: http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf .
PTO_DME_2014	PTO. (2014) Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Dostęp: http://adst.mp.pl/s/www/okulistyka/Wytyczne_PTO_DME_2014_1.pdf
ChPL Lucentis	Charakterystyka produktu leczniczego Lucentis
Bailey 2012	Bailey C. long-term safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: the restore extension study. abstracts - 22st meeting of the dublin, ireland, may 25–27, 2012.
Bała 2014	Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Leśniak W, i in. Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration - results of ARETAEUS2-Grupa Study. <i>Endokrynologia Polska.</i> 2014;y; 65(3):158–168.
Bandurska-Stankiewicz 2011	Bandurska-Stankiewicz E, Pieczyński J, Matuszewski W, i in. Pierwsze w Polsce badanie przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 i typu 2 z użyciem kolorowej fotografii oka. <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2011. 12(supl. B)
Beck 2009	Beck R W, Three-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. <i>Archives of Ophthalmology</i> 127(3):245. 2009
Brown 1999	Brown GC. Vision and quality-of-life. <i>Trans Am Ophthalmol Soc</i> 97:473–511. 1999

Browning 2007	Stankiewicz A. [Ocular complications of the diabetes--diagnostic and therapeutic implications]. <i>Klinika Oczna</i> . 2012;ag; 114(3):216–219.
ChPL Lucentis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis; 11/2016.
Czoski-Murray 2009	Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing Condition-Specific Health States Using Simulation Contact Lenses. <i>Value in Health</i> 12(5):793–799. 2009
Hirai 2008	Hirai FE, Knudtson MD, Klein BEK, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. <i>Am. J. Ophthalmol.</i> 145(4):700–706. 2008
Kudaj-Kurowska 2014	Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, i in. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>VIA MEDICA</i> 2014. 3(3):92–99.
Lang 2013	Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P. Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 120(10):2004–2012. 2013
Lloyd 2008	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet. Med.</i> 25(5):618–624. 2008
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. The RESTORE Study. <i>Ophthalmology</i> 118(4):615–625; 2011
Mitchell 2012	Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, Hasan R, Thomas S, Gairy K, Knudsen M, Onwordi H. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. <i>Br J Ophthalmol</i> 96(5):688–693. 2012
Mojacukrzyca.org	http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3874&des=znamy-dokladna-ilosc-diabetykow-w-polsce-pierwsze-wiarygodne-opracowanie [data dostępu: 01.08.2017 r.]
NKC 2013	Niebieska Księga Cukrzycy, Warszawa, 21 listopada 2013; http://koalicja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf.pdf [data dostępu 31.08.2017 r.]
Petrella 2012	Petrella RJ, Blouin J, Davies B, i in. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. <i>Journal of Ophthalmology</i> . 2012;r; 2012:159167
Pildava 2014	Pildava S, Strēle I, Briģis G. The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000-2012. <i>Medicina (Kaunas)</i> 50(2):130–136. 2014
Sieradzki 2008	Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. <i>VIA MEDICA</i> 2008. 9(3-4):132–139.
Stankiewicz	Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME), Prof. Andrzej Stankiewicz – Prezes Stowarzyszenia Zwyrodnienia Plamki AMD, http://www.amd.org.pl/index.php/2016/02/22/leczenie-cukrzycowego-obrzeku-plamki-dme/ [dostęp 07.09.2016]

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 1.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 1.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 1.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 1.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 1.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Lucentis (ranibizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie wnioskodawcy w odpowiedzi na pismo Agencji znak OT.4351.25.2017.PW.9;
- Załącznik 7. Analiza wpływu na budżet „Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki”, Wersja 2.0, [redacted], Kraków, kwiecień 2017;
- Załącznik 8. Uzgodniony program lekowy
- Załącznik 9. ChPL Lucentis