



## **Rekomendacja nr 56/2017**

**z dnia 19 września 2017 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN 5909990000005 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione.

W analizie klinicznej wskazano istotną statystycznie przewagę ranibizumabu nad fotokoagulacją laserową pod względem jakości życia (na podstawie jednego z dwóch zastosowanych kwestionariuszy), najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oraz zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (w dwóch z 6 badań) dla populacji ogólnej.

W odniesieniu do skuteczności wnioskowanej interwencji w zakresie najlepszej skorygowana ostrości wzroku (BCVA) dla populacji zbliżonej do określonej kryteriami kwalifikacji do programu lekowego (pacjentów z wyjściowym poziomem: HbA1c < 8%; BCVA > 73 liter; DME rozlane i BCVA > 73 liter – analiza podgrup) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i komparatora w poszczególnych badaniach dla podgrupy BCVA > 73 liter. Dla podgrupy pacjentów HbA1c < 8% nie wykonano obliczeń ze względu na brak danych.

Dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z wyjściową BCVA > 73 liter, pacjentów z DME typu rozlanego oraz bez makulopatii niedokrwiennej średnia zmiana BCVA względem wartości początkowej oceniana za pomocą liczby przeczytanych liter na tablicy ETDRS w metaanalizie wyników analizowanych badań była istotnie statystycznie wyższa względem grupy komparatora, a dla pacjentów z DME typu rozlanego oraz bez makulopatii niedokrwiennej także w poszczególnych badaniach.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, w analizowanych badaniach odnotowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do: krwawień podspojówkowych, które występowały



częściej w grupie ranimizumabu oraz krwawień doszklistkowych, które w tej grupie występowały istotnie statystycznie rzadziej. Poza nimi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorem w każdym z okresów obserwacji.

Polskie i międzynarodowe wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki (ICD-10 H36.0) rekomendują stosowanie inhibitorów czynników wzrostu śródbłonna naczyń - preparaty anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab i bewacyzumab) - uzupełnianych laseroterapią, z których ranibizumab i aflibercept są zarejestrowane do stosowania w DME, natomiast zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, bewacyzumab stosowany off-label stanowi praktykę kliniczną w Polsce i jest refundowany w ramach jednorodnych grup pacjentów.

Należy zaznaczyć, że w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca niezasadnie pominął istotne komparatory, populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, a niektóre z wyników pochodzą z badań na populacji azjatyckiej. Takie postępowanie istotnie podważa możliwość wykorzystania i wiarygodność analizy klinicznej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie ranibizumabu w miejsce fotokoagulacji laserowej jest kosztowo użyteczne. Należy jednak zwrócić uwagę na szereg ograniczeń analizy ekonomicznej m. in. nie uwzględnienie w modelu ekonomicznym wpływu zdarzeń niepożądanych, co poddaje w wątpliwość wiarygodność tej analizy, ponieważ odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie krwawień podspojówkowych, które występowały ponad dwukrotnie częściej w grupie ranimizumabu w porównaniu do grupy fotokoagulacji.

Dodatkowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest założenie, że pacjent, który został zakwalifikowany do programu lekowego i otrzymał początkowe dawki wnioskowanego leku i pomimo tego doszło u niego do pogorszenia stanu zdrowia kontynuuje terapię i ma szansę na poprawę stanu zdrowia (pomimo początkowego braku skuteczności). Tymczasem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najprawdopodobniej zostałby z programu wyłączony i nie miałyby szansy na dalsze stosowanie leczenia.

Ponadto w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące podgrupy pacjentów z HbA1c < 8%, natomiast w analizie klinicznej prezentowano wyniki w populacji ogólnej - populacja kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego nie pokrywa się dokładnie z populacją badaną.

Objęcie ranibizumabu finansowaniem w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami po stronie płatnika publicznego.

Należy jednak zauważyć istotne ograniczenie wiarygodności oszacowań wpływu refundacji na budżet z uwagi na niepewność oszacowania populacji docelowej. Z powodu braku danych epidemiologicznych oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych literaturowych, ale oszacowania ekspertów są dość rozbieżne. Ponadto 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. Zgodnie z opiniami ekspertów, pacjenci z DME mogą też być przypisani do dwóch innych kodów, a także być leczeni w ramach jednorodnych grup pacjentów, jak to się dzieje obecnie z zastosowaniem bewacyzumabu, którego koszt mieści się w ramach wyceny dostępnych świadczeń.

Zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się ryzykowny z uwagi na wykorzystanie mechanizmu opartego na przypuszczeniu przyjęcia przez świadczeniodawcę określonego postępowania, którego jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis nie dopuszcza. Wtedy powrót do postępowania zgodnego z zalecanym spowoduje radykalne ograniczenie dostępności do leku lub znaczący wzrost kosztów terapii. Instrument powinien również uwzględniać ryzyko płatnika wynikające z niepewności oszacowań populacji. Ze względu na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, wskazane jest istotne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN 5909990000005 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0), wnioskowanego do wydawania pacjentom bezpłatnie, z proponowaną ceną zbytu netto wynoszącą [REDACTED] PLN.

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie leku na wykazie leków refundowanych w istniejącej grupie limitowej 1134.0 Ranibizumab (w ramach rozszerzenia o nowe wskazanie). Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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  $\mu$ m) 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. W wyniku przedłużającego się niedotlenienia siatkówki dochodzi do wytwarzania przez nią różnych cytokin prozapalnych, w tym VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)), które promują neowaskularyzację i wyciek z naczyń.

DME może prowadzić do pogorszenia widzenia lub jego całkowitej utraty. Cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem dołka jest najcięższą postacią DME.

Stopień zaawansowania zmian definiuje klinicznie znamieny obrzęk plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME):

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

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. W przypadku CSME brak jest danych epidemiologicznych dla Polski.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2012-2016 sprawozdano odpowiednio 44 590, 48 491, 52 387, 54 246, 51 330 przypadków z rozpoznaniem ICD – 10: H36.0 - Retinopatia cukrzycowa.

## Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce nie ma technologii lekowej objętej refundacją w leczeniu DME w populacji docelowej.

W leczeniu DME z zajęciem dołka polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie terapii za pomocą preparatów anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab (stosowany off-label) podawanych w iniekcjach doszklistkowych, następnie laser mikropulsowy (gdy są przeciwwskazania do anti-VEGF) oraz kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia w oczach pseudofakijnych).

Wnioskodawca, jako technologię alternatywną dla ranibizumabu we wnioskowanym wskazaniu wskazał fotokoagulację laserową w monoterapii (FK).

Pominięcie afliberceptu i bewacyzumabu (preparaty anti-VEGF; aflibercept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label) jako komparatorów jest niezasadne. Terapie te są rekomendowane w wytycznych polskich i międzynarodowych i zgodnie z opiniami ekspertów stanowią praktykę kliniczną w Polsce. Mogą być refundowane w ramach JGP (bewacyzumab). Bewacyzumab nie jest zarejestrowany w DME, ale ze względu na wycenę grupy (JGP) B84 w praktyce jest stosowany, ponieważ jest znacznie tańszy od innych preparatów anti-VEGF.

Według eksperta klinicznego, w retinopatii cukrzycowej i DME leczenie można podjąć w ramach świadczeń gwarantowanych, rozliczanych następującymi Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP):

- Z48 - fotokoagulacja laserowa,
- B84 - iniekcje doszklistkowe, wycena umożliwia w praktyce stosowanie leków „off-label” Avastin, Triamcinolon,
- B16, B16G, B17, B17G – leczenie operacyjne w ramach hospitalizacji.

Pominięcie jako komparatorów triamcinolonu oraz innych steroidów podawanych doszklistkowo jest zasadne. Zarówno w wytycznych, jak i w opiniach ekspertów klinicznych są one traktowane, jako leki następnego wyboru.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Ranibizumab (RAN) (w produkcie leczniczym Lucentis) jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko VEGF typu A i zapobiega wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 zapobiegając proliferacji komórek śródbłonna i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, które to czynniki uznawane za sprzyjające progresji i wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i neowaskularyzacji naczyńiówkowej (CNV, ang. choroidal neovascularisation) lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. retinal vein occlusion).

Produkt Lucentis jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. age-related macular degeneration);
- zaburzeń widzenia spowodowanych:
  - neowaskularyzacją naczyńiówkową (CNV, ang. choroidal neovascularisation);
  - cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. diabetic macular oedema);
  - 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).

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym to leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” u dorosłych pacjentów ze stężeniem HbA1c  $\leq 8\%$  obejmują łącznie m. in.:

- 1) obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki (DME,CSME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozlana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza);
- 2) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS<sup>1</sup>);
- 3) brak dominującej błony podsiatkówkowej;
- 4) brak aktywnych włókno-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- 5) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- 6) brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
- 7) brak neowaskularyzacji tęczówki;
- 8) brak jaskry neowaskularnej;
- 9) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- 10) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- 11) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF:
  - a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
  - b) dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) w obszarze poddołkowym,
  - c) makulopatia niedokrwienna.

Populacja wnioskowana do objęcia leczeniem w ramach programu jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku i określona przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono z wykorzystaniem 7 pierwotnych badań z randomizacją (RCT<sup>2</sup>), porównujących ranibizumab (RAN) z fotokoagulacją laserową (FK):

- LUCIDATE – z względnie niską oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*; okresem obserwacji: 48 tygodni; populacją: grupa RAN: 25 osób (ukończyły 22 osoby), grupa FK: 12 (ukończyło 11 osób);

<sup>1</sup> tablice badania ostrości wzroku (ang. early treatment diabetic retinopathy study);

<sup>2</sup> badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial);

- READ-2 - z wysoką lub trudną do określenia oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*; okresem obserwacji: 6 m-sc. (follow-up przedłużono początkowo do 2 lat następnie do 3 lat); populacją: grupa RAN: 42., grupa FK: 42., grupa RAN+FK: 42. osoby;
- RED-ES - z trudną do określenia lub wysoką oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*, okresem obserwacji: 12 m-cy; populacją: grupa RAN: 40., grupa FK: 43 osoby;
- RESPOND - z trudną do określenia lub wysoką oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*, okresem obserwacji: 12 m-cy; populacją: grupa RAN: 75. (34,1%), grupa FK: 72. (32%) i grupa RAN+FK: 73. pacjentów (33,2%);
- RESTORE – z niską oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*, okresem obserwacji: 12 m-cy (+ faza otwarta do 36 mies.); populacją: grupa RAN: 116., grupa FK: 111., grupa RAN+FK: 118. pacjentów;
- REVEAL - z niską oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: *superiority*, okresem obserwacji: 12 m-cy; populacją: grupa RAN: 133., grupa RAN+FK: 132., grupa FK: 131. pacjentów;
- Turkoglu 2015 - z wysoką oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą: brak danych, okresem obserwacji: 6 m-cy; populacją: grupa RAN: 35., grupa FK: 35. pacjentów.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

#### Skuteczność kliniczna

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RAN w porównaniu do FK uzyskano w następujących punktach końcowych:

- ❖ ocena jakości życia mierzona kwestionariuszem NEI VFQ-25<sup>3</sup> w zakresie:
  - metaanalizy wyników (RESTORE, RESPOND), która wskazała różnicę średnich wartości poprawy ocenianych parametrów o 5 punktów: MD<sup>4</sup> = 5,05 [95% CI: 2,68; 7,42];
  - badaniu RESTORE:
    - wynik oceny jakości życia w zakresie aktywności związanej z widzeniem do dali uległ poprawie: różnica średnich wartości tego parametru wyniosła blisko 5 punktów (MD=4,9 [95% CI: 0,3; 9,6]);
    - ogólna ocena widzenia uległa poprawie: różnica średnich wartości (MD) wyniosła 7,4 punktu [95% CI: 3,8; 11]);
    - wynik złożony<sup>5</sup>: różnica średnich wartości (MD) tego parametru wyniosła 4,10 [95% CI: 0,8; 7,4]).
  - badaniu RESPOND:
    - wynik złożony: różnica średnich wartości (MD) wyniosła 4,10 [95% CI: 0,8; 7,4]).
- ❖ najlepsza skorygowana ostrość wzroku BCVA (ang. best corrected visual acuity)<sup>6</sup> mierzona:
  - w populacji ogólnej:
    - w metaanalizie wyników wykazano poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła blisko 6 punktów (MD= 5,75 [95% CI: 4,40; 7,10]);
    - w poszczególnych badaniach wykazano poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła od MD=4,90 [95% CI: 2,96; 6,84] (REVEAL) do MD= 8,60 [95% CI: 4,99; 12,21]

<sup>3</sup> 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;

<sup>4</sup> różnica średnich wartości ocenianych parametrów (mean difference);

<sup>5</sup> wynik złożony uwzględni wszystkie domeny tego kwestionariusza łącznie – jest to więc łączny wynik dla 12 podskal;

<sup>6</sup> jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicach EDTRS względem wartości wyjściowej;

(RESPOND);

- w populacji zbliżonej do wnioskowanej<sup>7</sup>:
  - pacjentów z wyjściową BCVA >73 liter:
    - wykazano poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła ponad 3 punkty: (MD= 3,26 [95%CI: 0,33; 6,19], p=0,029); wynik uzyskany w przeprowadzonej metaanalizie;
  - pacjentów z DME typu rozlanego:
    - metaanaliza wyników wskazała poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła 5,66 punktu [95% CI: 3,97; 7,35];
    - w poszczególnych badaniach różnica średnich zmian także wskazywała na poprawę wyników odpowiednio: RESTORE MD=6,60 [95%CI: 3,64; 9,56]; REVEAL MD=5,20 [3,14; 7,26];
  - pacjentów bez makulopatii niedokrwiennej:
    - metaanaliza wyników wskazała poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła blisko 5 punktów MD= 4,86 [95% CI: 3,09; 6,62]].
    - w poszczególnych badaniach odpowiednio także uzyskano poprawę: różnica średnich wartości (MD) wyniosła w badaniu RESTORE MD=5,60 [95%CI: 2,49; 8,71]; REVEAL MD=4,50 [95%CI: 2,35; 6,65];
- ❖ odsetek oczu, u których nastąpiła poprawa lub pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o:  $\geq 5$ , 10, 15 odczytywanych liter na tablicy EDTRS:
  - odsetek oczu z poprawą BCVA uzyskany w metaanalizie wyników, jak i poszczególnych włączonych badaniach:
    - o  $\geq 5$  liter – metaanaliza wyników wskazała wynik wyższy o 87%: RR<sup>8</sup>=1,87 [95% CI: 1,59; 2,20], dodatkowy punkt końcowy można uzyskać po przeleczeniu 4 pacjentów, NNT<sup>9</sup> = 4 [95% CI: 3; 5];
    - o  $\geq 10$  liter – metaanaliza wyników wskazała wynik wyższy blisko trzykrotnie RR=2,91 [95% CI: 2,16; 3,92], należy przeleczyć 4 pacjentów, aby uzyskać jeden korzystny dodatkowy punkt końcowy, NNT = 4 [95% CI: 4; 6];
    - o  $\geq 15$  liter – metaanaliza wyników wskazała wynik trzykrotnie wyższy RR=3,00 [95% CI: 1,94; 4,66], należy przeleczyć 8 pacjentów, aby uzyskać jeden korzystny dodatkowy punkt końcowy, NNT = 8 [95% CI: 6; 12];
  - pogorszenie BCVA:
    - o  $\geq 5$  liter:
      - w badaniu REVEAL ryzyko wystąpienia pogorszenia jest niższe o 54% RR=0,46 [95% CI: 0,22; 0,93], należy przeleczyć 12 pacjentów, aby zapobiec wystąpieniu jednego punktu końcowego, NNT = 12 [95% CI: 6; 95];
    - o  $\geq 10$  liter:
      - w metaanalizie wyników ryzyko wystąpienia pogorszenia jest niższe o 65%, RR=0,35 [95% CI: 0,16; 0,77], należy przeleczyć 17 pacjentów, aby zapobiec wystąpieniu jednego punktu końcowego, NNT = 17 [95% CI: 10; 57];
      - w badaniu RESTORE ryzyko wystąpienia pogorszenia jest niższe o 73%, RR=0,27 [95% CI: 0,09; 0,80], należy przeleczyć 11 pacjentów, aby zapobiec wystąpieniu jednego punktu końcowego, NNT = 11 [95% CI: 7; 46];
    - o  $\geq 15$  liter:
      - w metaanalizie wyników ryzyko wystąpienia pogorszenia jest niższe blisko o 80%, RR=0,21 [95% CI: 0,06; 0,71], należy przeleczyć 22 pacjentów, aby zapobiec wystąpieniu jednego punktu końcowego, NNT = 22 [95% CI: 13; 72];

<sup>7</sup> pacjenci z: poziomem HbA1c < 8%, BCVA >73 liter, rozlanym DME, pacjenci bez makulopatii niedokrwiennej, DME rozlanym i BCVA  $\geq 73$  liter ETDRS;

<sup>8</sup> ang. relative risk, ryzyko względne;

<sup>9</sup> number needed to treat;

- w badaniu RESTORE ryzyko wystąpienia pogorszenia jest niższe o blisko 90%, RR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,83], należy przeleczyć 14 pacjentów, aby zapobiec wystąpieniu jednego punktu końcowego, NNT= 14 [95% CI: 8; 53];
- ❖ średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT):
  - w metaanalizie wyników badań uzyskano większe średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej; różnica średnich wartości (MD) wyniosła -43,65 [95% CI: -63,24; -24,07];
  - w badaniach Re-Des i RESTORE uzyskano większe średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej; różnica średnich była niższa: Re-Des: MD=-33,3 [95% CI:-64,69; -1,91] oraz RESTORE MD=-61,5 [95% CI:-93,8; -29,2].

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami RAN i FK:

- ocenie jakości życia pacjentów zarówno w przypadku poszczególnych badań jak i po przeprowadzeniu metaanalizy mierzonej za pomocą kwestionariusza:
  - EQ-5D<sup>10</sup> (RESTORE, RESPOND, REVEAL);
- średnia zmiana BCVA:
  - w przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem BCVA >73 liter; DME rozlane i BCVA > 73 litery; (w badaniach LUCIDATE, READ-2, Re-Des);
  - u pacjentów z wyjściową BCVA >73 liter - w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy;
- odsetek oczu u których nastąpiło pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o: ≥10 liter oraz o ≥15 liter odczytywanych liter na tablicy EDTRS w badaniu REVEAL;
- odsetek oczu z przejściową utratą wzroku w badaniu Re-Des;
- średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) w badaniach: LUCIDATE, READ-2, RESPOND i REVEAL.

#### *Analiza skuteczności długookresowej*

Dla dwóch badań włączonych do przeglądu systematycznego (RESTORE i READ-2) była prowadzona ocena skuteczności długookresowej stosowania ranibizumabu. 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. Oceniano wyniki w zakresie poniższych punktów końcowych.

Ocena jakości życia pacjentów (tylko RESTORE):

- z użyciem kwestionariusza NEI VFQ-25 raportowana w 12 miesiącu względem wartości wyjściowej, w 36 miesiącu utrzymała się lub nieznacznie się zmniejszyła/zwiększyła w grupach wcześniej przyjmującej RAN lub FK:
  - pacjenci w grupie RAN-RAN uzyskali:
    - po 12 miesiącach poprawę jakości życia o 6,5 pkt (wynik złożony);
    - po 36 miesiącach poprawa jakości życia obniżyła się o 1,5 pkt do poziomu 5,0
  - pacjenci w grupie FK-RAN uzyskali:
    - po 12 miesiącach poprawę jakości życia o 2,4 p-ktu;
    - po 36 miesiącach o 3,9 pkt względem wartości z początku badania.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (READ-2 i RESTORE):

- średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku oceniana za pomocą tablic EDTRS utrzymywała się na stałym poziomie:

---

<sup>10</sup> 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), a w wizualnej skali analogowej, stan zdrowia jest oceniany od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy);



- podczas trwania faz przedłużonych badań READ-2 i RESTORE zarówno w grupie uprzednio przyjmującej RAN jak i FK;
- w 24 i 36 miesiącu w obu analizowanych grupach badania RESTORE dla:
  - subpopulacji pacjentów z rozlanym DME;
  - z nieobecny niedokrwieniem siatkówki na początku badania;
  - ostrością widzenia na początku badania >73 liter EDTRS;

Grubość siatkówki w polu centralnym (CRT):

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

### Bezpieczeństwo

Uzyskano statystycznie istotną różnicę wyników:

- na korzyść RAN w porównaniu do FK w odniesieniu do:
  - krwawień doszklistkowych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN; ryzyko względne było niższe o 63%: (wynik metaanalizy: RR=0,37 [95% CI: 0,15, 0,94]); interwencję należy zastosować u co najmniej 29 pacjentów, aby uzyskać korzystny wynik terapii: NNT=29 [95% CI: 16; 254];
  - w badaniach RESPOND i REVEAL odnotowano istotnie niższy odsetek utraty pacjentów w grupie RAN odpowiednio o 77% i 57%: RR=0,23 [95% CI 0,09; 0,58], należy przeleczyć 5 pacjentów, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy: NNT= 5 [95% CI 4; 11]; RR=0,43 [95% CI 0,21; 0,86], należy przeleczyć 10 pacjentów, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy: NNT = 10 [95% CI 6; 47];
- na niekorzyść RAN w porównaniu do FK w odniesieniu do:
  - krwawień podspojówkowych, które występowały ponad dwukrotnie częściej w grupie RAN (REVEAL: RR=2,34 [95% CI: 1,003; 5,45], należy przeleczyć 13 pacjentów aby uniknąć wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego: NNH=13 [95% CI: 7; 246], wynik metaanalizy: ponad trzykrotnie częściej w grupie RAN RR=3,20 [95% CI: 1,58; 6,49]), należy przeleczyć 14 pacjentów aby uniknąć wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego: NNH=14 [95% CI: 9; 33].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania RAN vs FK w występowaniu:

- zgonów, wynik przeprowadzonej metaanalizy badań również nie wskazywał istotności statystycznej różnic, choć w badaniach włączonych do analizy klinicznej po 6-12 miesiącach odnotowano 4 zgony w grupie RAN oraz 3 w grupie FK;
- ciężkich krwawień doszklistkowych;
- zdarzeń niepożądanych (AE), jako: zdarzenie niepożądane ogółem, nieokulistyczne i okulistyczne oraz na ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): ogółem, nieokulistyczne i okulistyczne.

### *Długoterminowy profil bezpieczeństwa*

Wyniki badania *RESTORE* wskazują, że niepożądane zdarzenia okulistyczne dotknęły ok.:

- 50% pacjentów po 24 miesiącach trwania badania we wszystkich analizowanych grupach;
- 60% pacjentów po 36 miesiącach we wszystkich analizowanych grupach.

Natomiast nieokulistyczne zdarzenia niepożądane wystąpiły:

- po 24 miesiącach :
  - u ok. 70% pacjentów uprzednio przyjmujących RAN;
  - u ok. 80% wcześniej stosujących FK;
- po 36 miesiącach - 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 zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich analizowanych grupach były: ból oka, zapalenie nosogardzieli i nadciśnienie.

### *Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego*

Działania niepożądane występujące bardzo często na podstawie ChPL Lucentis:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie nosogardła;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia oka: zapalenie ciała szklanego, odłączenie ciała szklanego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklanym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów;
- badania diagnostyczne: zwiększone ciśnienie śródgałkowe.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Lucentis dotyczą:

- reakcji związanych z wstrzyknięciem do ciała szklanego;
- zwiększenia ciśnienia śródgałkowego;
- immunogenności;
- jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń);
- wstrzymanie podawania produktu leczniczego Lucentis, gdy wystąpią określone w ChPL zmiany;
- przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki;
- przedarciowego odwarstwienia siatkówki lub otworów w płamce;
- populacji z ograniczonym doświadczeniem – dla których brak jest wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ produktu leczniczego Lucentis;
- ogólnoustrojowego działania niepożądanego po podaniu do ciała szklanego.

### *Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie danych post-marketingowych*

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), odnaleziono jeden dokument z dn. 14.02.2011 r., dotyczący bezpieczeństwa stosowania RAN, skierowany do lekarzy okulistów, 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 doszkliskowych, dokładnie igieł Microlance 3 dołączonych do opakowania. Odnotowano przypadki niedrożności igieł stwierdzane podczas czynności przygotowawczych przed podaniem leku.

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

#### *Informacje dodatkowe - porównanie pośrednie: ranibizumab vs aflibercept (RAN vs AFL)*

Z uwagi na brak w materiałach wnioskodawcy porównania ranibizumabu z innymi lekami z grupy anty-VEGF Agencja wykorzystwała posiadane wyniki porównania pośredniego ranibizumabu z afliberceptem (RAN vs AFL), przeprowadzonego na podstawie wyników badań randomizowanych: VIVIT i VISTA dla afliberceptu i badań RESTORE i REVEAL dla ranibizumabu, które zostały zweryfikowane przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej Eylea nr: OT.4351.41.2016.

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  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter, odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  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). Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich domniemaną zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą fixed effect model (model efektów stałych). Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, ponieważ ocena homogeniczności badań wykazała, że włączone do porównania pośredniego badania różnią się pomiędzy sobą (głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej), co ogranicza wiarygodność wyników porównania pośredniego między AFL i RAN.

Wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany:

- BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS).
- grubości siatkówki - CRT.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN dla:

- zwiększenia odsetka oczu uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter w porównaniu z FK, choć obie technologie istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących w.w. punktach poprawę;
- zmniejszenia ryzyka pogorszenia BCVA o  $\geq 15$  liter w porównaniu z FK, choć obie technologie także istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznych pomiędzy AFL i RAN w profilu bezpieczeństwa.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa nie uwzględniono terapii afliberceptem i bewacyzumabem (preparaty anty-VEGF; aflibercept zarejestrowany w DME, bewacyzumab stosowany off-label), jako komparatora; jest to podejście niezasadne, gdyż terapie te są rekomendowane w wytycznych międzynarodowych i polskich, dodatkowo, zgodnie z opiniami ekspertów, mogą być refundowane w ramach JGP; podważa to wiarygodność ocen wyników i nie daje pełnego obrazu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu;
- populacja włączona do badań nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego, m. in. pod względem poziomu HbA1c i ostrości wzroku; włączano pacjentów ze zdefiniowaną minimalną grubością siatkówki w polu centralnym (CRT), podczas gdy proponowany program lekowy nie definiuje minimalnej wartości CRT (LUCIDATE, READ-2, Re-Des);
- część badań prowadzono na nielicznych populacjach (LUCIDATE – 25 osób dla RAN, READ-2 – 40 40 osób dla RAN, Re-Des, Turkoglu 2015 – 35 osób dla RAN);

- większość badań (READ-2, RED-ES, RESPOND, Turkoglu 2015) były niezaślepią;
- wyniki 6-miesięcznego okresu leczenia (READ-2 oraz Turkoglu 2015) poddano kumulacji z wynikami badań, w których czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy; wiarygodność przeniesienia tak uzyskanych wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu na populację docelową wnioskowanego programu należy traktować z ostrożnością;
- brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana, jako drugorzędowy punkt końcowy;
- badanie REVEAL przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej, badanie RESTORE prowadzone było w Europie, Turcji, Kanadzie i Australii; w obu badaniach zastosowano metodę imputacji brakujących danych, polegającą na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. *last observation carried forward*), co obniża wiarygodność wyników; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa na odmiennej populacji mogą nie być spójne z wynikami możliwymi do uzyskania dla rasy kaukaskiej.

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

- w przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku;
- nie odnaleziono wyników badań uzyskanych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej stąd nieznanym jest profil odzwierciedlenia wyników klinicznych w praktyce klinicznej;
- 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); obniża to homogeniczność populacji, dla której wyniki poddano kumulacji.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii (ranibizumab, RAN) przeprowadzono w porównaniu z fotokoagulacją laserową (FK) z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (która jest tożsama perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent)), w dożywotnim horyzoncie czasowym (w praktyce 37-letnim), z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ranibizumabu w miejsce fotokoagulacji laserowej jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost utility ratio*) wyniósł:

- bez RSS 67 929 PLN/QALY,
- z uwzględnieniem RSS ██████████ PLN/QALY.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazały, że:

- parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość horyzontu czasowego; skrócenie go do 3 lat skutkuje zmianą wnioskania i powoduje wzrost wartości ICUR o 270% względem scenariusza podstawowego (251 234 PLN/QALY bez RSS; ██████████ PLN/QALY z RSS);
- przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR od 35% do 45%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi 97,5% bez RSS (████████ z RSS).

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi 7 309,50 PLN.

W przypadku 3-letniego horyzontu czasowego cena progowa zbytu netto wynosi 1 180,97 PLN.

### Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny efektywności kosztowej.

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

- w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące podgrupy pacjentów z HbA1c, natomiast w analizie klinicznej prezentowano wyniki w populacji ogólnej;
- w modelu ekonomicznym nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych pomimo odnotowania różnic istotnych statystycznie w zakresie krwawienia doszklstkowego, które występowało istotnie statystycznie częściej w grupie FK w porównaniu do grupy RAN; ocena wpływu pominięcia zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy jest trudna, ale poddaje w wątpliwość wiarygodność analizy; nie analizowano wpływu zdarzeń niepożądanych w ramach analiz wrażliwości;
- do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji ranibizumabu przyjęto połowę ceny hurtowej brutto zakładając, że fiolka zawiera 2 dawki leku oraz dodatkowo nadwyżkę technologiczną i może być wykorzystana na dwa podania mimo, że ChPL przewiduje, że każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka.
- skrócenie horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości skutkuje tak istotną zmianą wyników – wzrostem ICUR, że poddaje w wątpliwość wiarygodność wnioskowania analizy ekonomicznej; dostępne wyniki badań dotyczą 36 m-cy stosowania interwencji; większość inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych;
- brak jest danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla populacji z DME; zastosowany w obliczeniach zestaw użyteczności stanów zdrowia jest zestawem skutkującym najkorzystniejszymi wynikami dla wnioskowanej technologii - przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności powoduje wzrost wskaźnika ICUR od 35% do 45%;
- w modelu ekonomicznym przyjęto, że pacjent, który został zakwalifikowany do programu lekowego i otrzymał początkowe dawki wnioskowanego leku i pomimo tego doszło u niego do pogorszenia stanu zdrowia kontynuuje terapię i ma szansę na poprawę stanu zdrowia (pomimo początkowego braku skuteczności); tymczasem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najprawdopodobniej zostałby z programu wyłączony i nie miałyby szansy na dalsze stosowanie leczenia.

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

- efektywności RAN przyjęto 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≤10% podczas wizyty skriningowej, oraz z rozlanym lub ogniskowym DME, natomiast do programu kwalifikowani są pacjenci z BCVA 80 – 58 liter, z HbA1c≤8%, rozlanym DME; szacowanie wyników zdrowotnych na takiej populacji jest źródłem niepewności;
- niepewnym założeniem jest 40% odsetek pacjentów BSE<sup>11</sup> i 60% WSE<sup>12</sup>, u których leczone będzie gorzej/lepiej widzące oko (BSE/WSE); jeśli 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 (100% WSE) wartość ICUR rośnie o 21,59%;

<sup>11</sup> oko lepiej widzące (BSE – ang. *better-seeing eye*);

<sup>12</sup> oko gorzej widzące (WSE - ang. *worse-seeing eye*);

- w praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek iniekcji RAN prawdopodobnie będzie się różnić od liczby zaczerpniętej z badania RESTORE, ze względu na zapis programu lekowego mówiący o dostosowaniu odstępów między dawkami w zależności od aktywności choroby;
- z uwagi na problem zdrowotny zasadne byłoby przeprowadzenie analizy również z perspektywy społecznej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące wyższości wnioskowanego produktu Lucentis nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia objęcia ranibizumabu (Lucentis) finansowaniem w ramach wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej (obie perspektywy są tożsame), w 2-letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2018 r.).

Uwzględniono następujące koszty:

- 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.

Populację docelową pacjentów w kolejnych 2. latach oszacowano odpowiednio na: 4 372 i 7 651 osób.

Objęcie ranibizumabu finansowaniem w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi w kolejnych dwóch latach refundacji:

- z uwzględnieniem RSS na poziomie [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
- bez uwzględnienia RSS odpowiednio 40,7 mln PLN i 89,4 mln PLN.

W ramach analizy wrażliwości 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. Dla:

- minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej oraz minimalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne zmniejszą się o około 60% w obu latach horyzontu analizy wpływu na budżet.
- maksymalnego rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne wzrosną o około 80-100% w kolejnych latach analizy.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja zweryfikowała, jaki wpływ na wydatki płatnika ma korekta danych 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.

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono dla wariantów, w których:

1. roczny przyrost populacji docelowej przyjęto na poziomie 5,5% w oparciu o dane z NKC<sup>13</sup> 2013, począwszy od roku 2013 do końca horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet płatnika. Wydatki płatnika obliczone w ramach tego wariantu, z uwzględnieniem RSS, są o 27,9% i 27,8% wyższe w kolejnych latach horyzontu analizy wpływu na budżet względem analizy podstawowej;
2. odsetek pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME przyjęto 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 analizy wpływu na budżet względem analizy podstawowej;
3. liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej w scenariuszu istniejącym, obliczona została 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 analizy wpływu na budżet względem analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz efektywności kosztowej, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny wpływu na budżet płatnika.

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

- założenie, że fotokoagulacja laserowa będzie zastępowana w 100% przez RAN; tymczasem zdaniem eksperta klinicznego 50% pacjentów z DME jest aktualnie leczonych lekami anty-VEGF, a najskuteczniejszym leczeniem jest terapia skojarzona, w tym fotokoagulacja laserowa i leki anty-VEGF; zabieg fotokoagulacji laserowej aktualnie wykonywany jest w ramach hospitalizacji bądź ambulatoryjnie, a koszt w zależności od sposobu realizacji jest różny; przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla RAN w ramach wnioskowanego programu liczba pacjentów stosujących FK spadnie do 30-40%, a stosujących anty-VEGF wzrośnie do 70-80%; w praktyce klinicznej RAN będzie konkurencją nie tylko dla fotokoagulacji laserowej, ale

<sup>13</sup> Niebieska Księga Cukrzycy;



także dla innych leków anty-VEGF stosowanych w DME afliberceptu i bewacyzumabu i oszacowanie rozpowszechnienia jest trudne do oszacowania.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- oszacowana przez wnioskodawcę populacja jest prawdopodobnie zaniżona, choć stanowiska ekspertów są podzielone; nie uwzględniono także przyrostu populacji z cukrzycą, co istotnie zaniża liczebność populacji docelowej; ponadto w polskiej i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku płamki, w tym cukrzycowego obrzęku płamki. Obecnie pacjenci mogą być klasyfikowani według kodów:
  - H36.0 Retinopatia cukrzycowa (jak w tytule wnioskowanego programu lekowego);
  - H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki;
  - H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki.nie jest jednoznaczne, w ramach którego kodu są aktualnie rozliczani pacjenci z DME, wielkość populacji może zatem być większa niż oszacowana, bo nie można wykluczyć, że w praktyce pacjenci będą częściej przypisywani do kodu ICD H36.0 ze względu na dostępność wnioskowanego programu lekowego; ponadto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego w dziedzinie okulistyki, 50% pacjentów z cukrzycą obecnie jest nieleczonych ze względu na brak dostępności do leczenia;
- brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących odsetka pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME; parametr ten charakteryzuje się wyjątkowo wysokim stopniem rozbieżności odpowiedzi eksperckich (30-100%); podobnie rzeczywiste rozpowszechnienie RAN w zdefiniowanej populacji chorych jest trudne do oceny;
- niedoszacowana wydaje się liczba zabiegów fotokoagulacji wykonywanych ambulatoryjnie; brak jest opublikowanych danych o liczbie zabiegów wykonanych w ambulatorium; założono, że 50% zabiegów fotokoagulacji laserowej przeprowadzanych jest w warunkach ambulatoryjnych, zaś pozostałe w ramach hospitalizacji, choć wydaje się, że więcej odbywa się w trybie ambulatoryjnym; zgodnie z danymi NFZ zabiegów fotokoagulacji w trybie ambulatoryjnym może być ponad 20 000 rocznie; 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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Wnioskodawca proponuje uzyskanie oszczędności wynikających z 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.

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 93,65 mln PLN w 2018 roku i 98,19 mln PLN w 2019 roku, co spowoduje oszczędności na poziomie 64 mln PLN w 2018 i 32 mln PLN w 2019 roku.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W opinii Agencji zaproponowany RSS, [REDAKTOWANE]

Rozwiązanie takie wydaje się dopuszczalne przez NFZ. Z informacji od konsultantów wynika, że w odniesieniu do praktyki postępowania w leczeniu AMD<sup>14</sup> otrzymali oni z Ministerstwa Zdrowia oraz Centrali NFZ zalecenie podziału fiołki leku Eylea oraz Lucentis na dwie dawki. Wydaje się zasadne przyjęcie założenia, że analogiczna praktyka będzie stosowana w leczeniu DME w ramach programu lekowego. [REDAKTOWANE] jest niezgodne z ChPL. Powrót do postępowania zgodnego z zalecanym spowoduje ograniczenie dostępności do leku lub znaczący wzrost kosztów terapii.

Ze względu na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, wskazane jest istotne pogłębienie instrumentu podziału ryzyka.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Wśród uwag do zapisów programu eksperci kliniczni wskazali:

- sugestię rozszerzenia kryteriów kwalifikacji odnośnie: 1) czynność wzrokowa: 0,2-08 tablice Snellena, HbA1c ≤ 9%; określenie poziomu HbA1C < 8% - znacznie ograniczy dostępność (prawdopodobieństwo ok. 50%);
- uwagę do badań przy kwalifikacji: „Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) nie jest widoczna, jeżeli jakość wykonania jest niska - może to prowadzić do preferowania pacjentów z gorszym wyglądem (gorzej rokujących);
- w odniesieniu do czasu leczenia w programie wskazano, że 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;
- ponadto wskazano na potrzebę umożliwienia 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.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD 2017 zaleca stosowanie doszkliskowych iniekcji preparatów przeciwciał anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełnianych laseroterapią, w ciężkich stadiach cukrzycowego obrzęku plamki;
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PTO 2017 - zaleca iniekcje doszkliskowe anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu (stosowanego off-label) w leczeniu DME i w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamienne obrzęk plamki);
- International Council of Ophthalmology, ICO 2017 –dla DME z zajęciem centrum i dobrą ostrością widzenia zleca leczenie anti-VEGF, laseroterapię 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

<sup>14</sup> zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration);

mg lub aflibercept 2 mg. w przypadku pacjentów, u których występuje przetrwały obrzęk pomimo leczenia anty-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniu; rozważone może być wówczas także podanie triamcynolonu;

- American Diabetes Association, ADA 2017 - u pacjentów z DME z zajęciem dołka zalecane są iniekcje doszklistkowe preparatów anty-VEGF;
- American Academy of Ophthalmology, AAO 2016 - iniekcje doszklistkowe anty-VEGF zalecane są DME z zajęciem centrum plamki i klinicznie znamienym obrzęku plamki (CSME) w łagodnej/umiarkowanej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej (NPDR); czasami zalecane jest stosowanie anty-VEGF oraz fotokoagulacja ogniskowa i/lub fotokoagulację typu „grid” również w terapii dodanej do anty-VEGF (ranibizumab) i kortykosteroidów (triamcynolon u pacjentów z pseudofakią).

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie były pozytywne z ograniczeniami:

- The National Institute for Clinical Excellence, NICE 2013 - refundacja preparatu Lucentis we wnioskowanym wskazaniu ograniczona została do pacjentów z centralną grubością siatkówki oka  $\geq 400$   $\mu\text{m}$  pod warunkiem, że producent dostarczy RAN ze zniżką uznaną w ramach *Patient Access Scheme*; 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;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2014 - w monoterapii (lub terapii skojarzonej z fotokoagulacją laserową) zaburzeń wzroku spowodowanych DME zdiagnozowanym za pomocą angiografii fluorescencyjnej;
- Haute Autorité De Santé, HAS 2012 dla pacjentów z zaburzeniami wzroku  $\leq 5/10$ , rozlaną postacią choroby i wyciekami poblizu centrum plamki żółtej i objętych optymalną opieką diabetologiczną;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2012 – z klinicznie istotna DME, dla której również wskazana jest fotokoagulacja laserowa, hemoglobina A1c  $< 11\%$ , oraz z ograniczeniem zużycia leku do 9 fiolek na pacjenta;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2012 – w DME u dorosłych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) na poziomie  $\leq 75$  według skali ETDRS w momencie rozpoczęcia leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lucentis jest finansowany w 18 krajach (Luksemburg, Liechtenstein, Szwajcaria, Szwecja, Niemcy, Norwegia, Włochy, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Belgia) 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. Spośród krajów o poziomie PKB *per capita* zbliżonym do polskiego, lek jest refundowany w: Portugalii, Słowacji, Czechach, Grecji i na Węgrzech (wszędzie w 100%).

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.501.2017.13.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN 5909990000005 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0), na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Lucentis (ranibizumab) kod EAN: 5909990000005, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Lucentis (ranibizumab) kod EAN: 5909990000005, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.25.2017.