

AGENCJA OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH  
I TARYFIKACJI

2017 -09- 14

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. .... 4137 .....

liczba zał. ....

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	OT.4351.25.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Mirosław Karawajczyk

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej AOTMiT: OT.4351.25.2017
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

2  
1

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

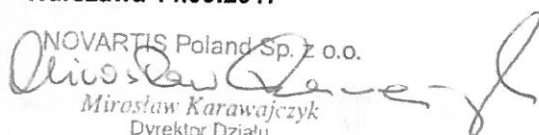
Jestem przedstawicielem (oraz pracownikiem) wnioskodawcy dla ocenianego produktu

(Novartis Poland Sp. z o.o.)

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

Warszawa 14.09.2017

NOVARTIS Poland Sp. z o.o.  
  
Mirosław Karawajczyk  
Dyrektor Działu  
Refundacji i Polityki Cenowej

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Tabela 11, str. 30/94; Tabela 43, str. 61/94; Rozdz. 5.3.1 (akapit 1), str. 62/94; Rozdz. 5.4 (akapit 2), str. 64/94</p>	<p><b>Dotyczy:</b> Brak uwzględnienia leków anti-VEGF – afliberceptu oraz / lub bewacyzumabu jako komparatory.</p> <p>W przedłożonym przeglądzie systematycznym oceniana interwencja została porównana względem fotokoagulacji laserowej, stanowiącej technologię dostępną, refundowaną w ramach katalogu jednorodnych grup pacjentów (JGP) i najpowszechniej stosowaną w warunkach polskich w przedmiotowym wskazaniu (opinia ekspertów AWA OT.4351.41.2016 oraz AWA OT.4351.25.2017), która spełnia wszystkie kryteria komparatora zarówno w świetle wytycznych AOTMiT, jak również Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku.</p> <p>Preparaty anti-VEGF stanowią kluczową opcję w leczeniu DME, aczkolwiek w Polsce z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych nie są powszechnie stosowane, a zatem nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce. Tym samym nie spełniają podstawowego kryterium stawianego przy definiowaniu PICO tj. że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.</p> <p>Braku powszechnego dostępu do terapii anti-VEGF potwierdzają zarówno dokumenty oficjalne, jak również stanowiska ekspertów, w tym ekspertów powołanych przez AOTMiT.</p> <p>Przykładowo, w opinii dr hab. n. med. Jacka Robaszkiewicza, przedstawionej w AWA OT.4351.25.2017, aktualnie brak jest dostępu do terapii anti-VEGF w Polsce (Tabela 9, str. 18/94). Potwierdza to analiza koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce. Dla żadnej z technologii o działaniu anti-VEGF nie określono dotąd formalnych warunków refundacji w leczeniu DME (obszar koszyka, odpłatność, zakres wskazań).</p>
<p>Str. 29/94</p>	<p><b>Dotyczy:</b> „Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta, zatem ich wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych rezultatów leczenia.”</p> <p>Uwzględnienie w eksperymencie jednego oka u każdego z pacjentów odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną na świecie, w ramach której iniekcje doszklistkowe wykonuje się najpierw do jednej gałki ocznej. Decyzje odnoszące się do dalszego leczenia oraz do leczenia drugiego oka podejmuje się dopiero po zaobserwowaniu efektów terapii w pierwszym oku. Z tego powodu kwalifikacja do badania wyłącznie jednego oka u danego pacjenta w żadnej mierze nie obniża wiarygodności zewnętrznej badań.</p>
<p>Str. 30/94</p>	<p><b>Dotyczy:</b> Komentarz Agencji odnoszący się do wyników analizy warstwowej.</p>

	<p>Tezy przedstawione w ramach AKL wskazujące, iż z dużym prawdopodobieństwem wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej będą dotyczyć również subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego są prawidłowe i w pełni zgodne z zasadami oceny i interpretacji wyników badań.</p> <p>Analitycy Agencji wykorzystali analizę w podgrupach do wnioskowania o braku istotności statystycznej efektu klinicznego. Należy jednak pamiętać, że badania włączone do analizy klinicznej były zaprojektowane do porównania obu interwencji w populacji ogólnej DME, a tym samym nie posiadały odpowiedniej mocy statystycznej do oceny efektu w omawianych subpopulacjach. Dlatego też niezasadne jest wnioskowanie o braku efektu klinicznego w oparciu nieistotny statystycznie wynik analizy warstwowej.</p> <p>Analiza w podgrupach stanowi jedno z narzędzi do oceny spójności obserwowanego efektu (analiza heterogeniczności). W omawianym przypadku, we wszystkich podgrupach zaobserwowano, iż miara efektu wskazuje na przewagę ocenianej interwencji względem technologii referencyjnej, co świadczy o spójność efektu klinicznego w poszczególnych podgrupach, a zatem nie ma podstaw do stwierdzenia, że efekt terapeutyczny w jakiegokolwiek podgrupie jest inny niż w populacji ogólnej badania.</p> <p>Wyniki odnalezionych badań potwierdzają, że <b>RAN umożliwia znamienne statystycznie większą poprawę BCVA niż fotokoagulacja laserowa (LPC) w populacji ogólnej DME (I-rzędowy punkt końcowy)</b>, a miary efektu uzyskane w każdej z ocenianych subpopulacji wskazują na prawdopodobną przewagę RAN nad LPC w każdej z ocenianych subpopulacji, a tym samym wykazuje spójność odnośnie kierunku wnioskowania we wszystkich analizowanych warstwach. Stanowi to przesłankę do wnioskowania, iż korzyść zaobserwowana w populacji ogólnej DME dotyczy również subpopulacji szczególnych w tym również populacji docelowej.</p>
Str. 30/94	<p><b>Dotyczy:</b> Analiza podgrup przeprowadzona przez autorów AKL nie wykazała różnic IS na korzyść RAN względem FK w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c &lt; 8% (pomimo sporej liczebności uwzględnionych pacjentów – RAN: 83-84 pacjentów, FK: 79-88 pacjentów).</p> <p>Powyższa sugestia autorów AWA nie znajduje odzwierciedlenia w istniejących dowodach naukowych. Poprawę BCVA w populacji pacjentów z wyjściowym HbA1c &lt; 8% raportowano w dwóch badaniach (RESTORE oraz REVEAL). Po 12 miesiącach leczenia odnotowano poprawę BCVA średnio o 6,4-6,5 liter u pacjentów leczonych RAN, zaś w ramieniu LPC odnotowano zmianę BCVA średnio o 0,6–1,2 litery. Sposób raportowania</p>

	<p>wyników w odnalezionych badaniach uniemożliwiał statystyczne porównani obu interwencji w rozpatrywanej podgrupie chorych, stąd wnioskowanie analityków Agencji o braku znamienych statystycznie różnic należy uznać za nieprawidłowe.</p>
Str. 31/94	<p><b>Dotyczy:</b> „Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite.”</p> <p>W 5 odnalezionych badaniach (LUCIDATE, READ_2, RESPOND, RESTORE, REVEAL) oceniano ryzyko zgonu ogółem, które wynosił 1% zarówno w grupie RAN, jak i w ramieniu LPC. W związku z powyższym w żadnym z badań, a także w przeprowadzonej kumulacji ilościowej, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu. Ocena ryzyka zgonów przeprowadzona we włączonych badaniach stanowi podejście standardowo wykorzystywane w przypadku rzadkiej częstości zdarzeń i jest wystarczające do opisowej oceny przeżycia.</p> <p>Należy również podkreślić, iż zasadniczym celem terapii DME nie jest redukcja ryzyka zgonu, lecz poprawa jakości widzenia. Z tego powodu agencje regulatorowe w Europie zalecają ocenę parametrów wzrokowych w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących terapii obrzęku plamki żółtej (<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf</a>). Tym samym metodyka włączonych badań oraz sposób raportowania zgonów są adekwatne do naturalnej historii choroby jaką jest DME i zgodne ze stanowiskiem reprezentowanym przez agencje regulatorowe.</p>
Str. 31/94	<p><b>Dotyczy:</b> „Jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy”</p> <p>Ocena jakości życia w ramach drugorzędowego punktu końcowego u chorych z DME jest zgodna ze stanowiskiem przedstawicieli europejskich agencji regulatorowych i nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy. (<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf</a>, strona 17).</p>
Str. 52/94 (Komentarz Agencji)	<p>W analizie ekonomicznej przerywano leczenie RAN jedynie u pacjentów, u których ostrość wzroku była niższa niż 35 liter. U pozostałych pacjentów (z ostrością wzroku równą lub wyższą niż 35 liter) leczenie RAN kontynuowano przez 3 lata, a efektywność terapii w tym okresie modelowano na podstawie wyników badania RESTORE. Podejście to wiąże się z założeniem, że pacjentom, u których przerwano leczenie RAN w trakcie badania, od ostatniej wizyty w badaniu do końca uwzględnionego okresu leczenia (3 lata) w modelu przypisano jednakową ostrość wzroku (odnotowaną w badaniu w trakcie ostatniej wizyty). Ponadto, mimo że u pacjentów tych nie mogło dojść do poprawy stanu zdrowia (stała ostrość wzroku do końca 3. roku leczenia), w</p>

	<p>modelu naliczane im były koszty leczenia RAN. W tym kontekście (naliczanie kosztów i brak uwzględnienia efektów zdrowotnych leczenia RAN) powyższe podejście wydaje się konserwatywne.</p>
<p>Str. 55/94 (Komentarz Agencji)</p>	<p>W analizie ekonomicznej nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych w badaniach jako inne niż ciężkie. Uznano, że zdarzenia te - z uwagi na ich łagodny lub umiarkowany charakter - mają znikomy wpływ na stan zdrowia i koszty leczenia pacjentów, a w związku z tym na wyniki analizy. W szczególności zgodnie z obecną praktyką kliniczną krwawienie podspojówkowe nie wymaga interwencji lekarskiej, a typowy wylew podspojówkowy wchłania się samoistnie w ciągu dwóch tygodni. (<a href="https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyspojowki/85986,wylew-podspojowkow">https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyspojowki/85986,wylew-podspojowkow</a>)</p> <p>Rzetelne oszacowanie kosztów zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie byłoby utrudnione ze względu na dużą rozpiętość nasilenia objawów i sposobów ich leczenia, co przy marginalnym wpływie na wyniki, zaburzałoby przejrzystość procesu modelowania.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w analizie z uwagi na ich nieróżnicujący dla analizowanego porównania charakter (analiza kliniczna wykazała brak istotnych statystycznie różnic w tym zakresie między RAN i FK).</p>
<p>Str. 56/94 (Komentarz Agencji)</p>	<p>Poniżej przytoczono opis metodyki wyznaczenia wartości prawdopodobieństw samoistnej poprawy / pogorszenia / braku zmian ostrości widzenia w modelu.</p> <p>W celu wyznaczenia prawdopodobieństw samoistnej poprawy, pogorszenia i braku zmian ostrości widzenia skorzystano z danych z badania populacyjnego WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) ukierunkowanego na ocenę zmian ostrości widzenia w czasie u pacjentów z cukrzycą (Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102(4):527-532; Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102(4):520-526). Częstość występowania niedowidzenia oraz ślepoty w ocenianej populacji chorych raportowano po 4 i 10 latach obserwacji w badaniu (Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 1988;95(10):1340-1348; Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology 1994;101(6):1061-1070). Dodatkowo w raporcie po 4 lat obserwacji raportowano prawdopodobieństwa przejść między predefiniowanymi zakresami ostrości widzenia.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono porównanie charakterystyk</p>

c h

pacjentów w badaniach WESDR i RESTORE.

Tablica 1. Charakterystyk pacjentów w badaniu WESDR i RESTORE

Parametr	WESDR	RESTORE	WESDR	RESTORE
	T1DM		T2DM (leczeni / nieleczeni insuliną)	
Średnia ± SD	29,3±13,3	60±10,2	65,4±11,3	63,8 ±8.4
Wiek (lata)	Min	37		38
	Max	81		87
	Czas od diagnozy cukrzycy do włączenia do badania (lata)	14,7±10,6	19,3±14,2	10,6±8,2 (15±8,3 / 8,8±6,7)
HbA1c (%)	12,6±2,5	Jak dla T2DM	11,9±2,3 / 10,3±2,3	7,2-7,5 (±1,1)

Wnioski z porównania charakterystyk pacjentów w badaniach WESDR i RESTORE:

- U większości pacjentów w badaniu RESTORE stwierdzono cukrzycę typu 2 (T2DM).
- W badaniu RESTORE pacjenci z cukrzycą typu 1 (T1DM) w momencie włączenia do badania byli zdiagnozowani od dłuższego czasu niż pacjenci z T2DM.
- W badaniu RESTORE pacjenci z T1DM są w zbliżonym wieku do pacjentów z T2DM .
- Korzystając z klasyfikacji w zakresie wieku użytej w badaniu WESDR do pacjentów z T1DM z badania RESTORE, w momencie włączenia do badania pacjentów tych zaklasyfikowano do kategorii pacjentów o „początku choroby w starszym wieku”.
- Pacjenci z badania RESTORE mieli lepszą kontrolę glikemii (HbA1c) niż pacjenci z badania WESDR (a zatem potencjalnie niższe ryzyko utraty ostrości wzroku niż pacjenci z badania WESDR, w związku z czym istnieje ryzyko, że oszacowania długookresowego postępu choroby oparte na danych z badania WESDR są przeszacowane).

Wyniki dla pacjentów z T2DM z badania WESDR - osobno leczonych i nieleczonych insuliną – uśredniono (za pomocą średniej ważonej). Autorzy raportu podali, że wartości dla drugiego oka były

zbliżone.

Tabela 2. 4-letnie prawdopodobieństwa przejść między wyróżnionymi stanami ostrości widzenia z badania WESDR\*

Stan na początku badania	Grupa	Do stanu 'brak niedowidzenia' (>70 liter)	Do stanu 60-70 liter (łagodny)	Do stanu 40-55 liter (umiarkowany)	Do ślepoty
% w stanie 60-70 liter (łagodny)	T1DM	27%	42%	15,4%	15,4%
	T2DM leczeni insuliną	30%	22%	41%	7,4%
	T2DM nieleczeni insuliną	21%	31%	31%	17,2%
	Uśredniony T2DM	25%	27%	36%	12%
% w stanie 40-55 liter (umiarkowany)	T1DM	10%	10%	30%	50%
	T2DM leczeni insuliną	6,7%	13,3%	27%	53%
	T2DM nieleczeni insuliną	0%	0%	29%	71%
	Uśredniony T2DM	5%	9%	27%	59%

\*wykluczono chorych którzy mieli prawidłową ostrość widzenia lub byli ślepi w momencie włączenia do badania

Źródło: Moss, 1988 (Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 1988; 95(10): 1340-1348).

Wartości z powyższej tabeli z zachowaniem podziału na pacjentów z T1DM i T2DM zostały odpowiednio skumulowane, tak aby uzyskać częstość poprawy / pogorszenia / braku zmian ostrości widzenia w ciągu 4 lat obserwacji. Uzyskane wartości zaprezentowano poniżej.

Tabela 3: 4-letnie prawdopodobieństwa przejść między wyróżnionymi stanami ostrości widzenia

Stan na początku badania	Grupa	Poprawa (do wyższych stanów)	Bez zmian	Pogorszenie (do niższych stanów w tym ślepoty)	Pogorszenie do ślepoty
% w stanie 60-70 liter (łagodny)	T1DM	27%	42%	31%	15%
	T2DM	25%	27%	48%	12%
% w stanie 40-55 liter (umiarkowany)	T1DM	20%	30%	50%	50%
	T2DM	14%	27%	59%	59%

Podsumowując, w badaniu WESDR w ciągu 4 lat obserwacji pogorszenie ostrości wzroku występowało częściej niż jej poprawa. Szacunki te nie uwzględniają wpływu DME, a zatem istnieje ryzyko niedoszacowania uzyskanych wyników. To ryzyko wynika także z tego, że nie wszyscy pacjenci włączeni do badania byli ostatecznie obserwowani. Powody wycofania z badania uwzględniały

29



śmiertelność z powodu pogorszenia ostrości widzenia.

**Wyznaczenie długoterminowego prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu na podstawie wyników badania WESDR**

Odsetki pacjentów ze spontaniczną poprawą oraz pogorszeniem ostrości widzenia w modelu zostały wyznaczone w drodze kalibracji obliczeń przeprowadzonych na bazie 4-letnich częstości występowania tych stanów w badaniu WESDR (Tabela 3). Jako wyjściowy stan do kalibracji wybrano stan odpowiadający ostrości widzenia w zakresie 66-75 liter, gdyż stanowił on najbardziej powszechny stan zdrowia wśród pacjentów w momencie włączenia do badania RESTORE (39%). Przyjęto, że zakres ten pokrywa się z zakresem 60-70 liter uwzględnionym w badaniu WESDR.

Raportowana 4-letnia częstość występowania pogorszenia ostrości wzroku w badaniu WESDR może prowadzić do przeszacowania wartości analogicznego parametru w modelu, gdyż populacja w badaniu WESDR otrzymywała mniej intensywne leczenie cukrzycy niż to jest aktualnie praktykowane. Z tego względu wartość tego parametru została skorygowana w celu odzwierciedlenia bardziej aktualnej praktyki leczenia cukrzycy. Dostosowanie to przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badań dotyczących zależności poziomu kontroli glikemii i ryzyka wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia cukrzycowa.

W badaniu DCCT (The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329(14):977-986) uzyskano, że intensywna terapia cukrzycy powodowała 23% redukcję ryzyka DME w porównaniu z terapią konwencjonalną (średnio po 6,5 roku obserwacji). W badaniu UKPDS 33 (Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):837-853) odnotowano 25% redukcję ryzyka wystąpienia powikłań mikronaczyniowych przy zastosowaniu intensywnej terapii w miejsce terapii konwencjonalnej (mediana 10 lat obserwacji). W badaniu UKPDS 35 (Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-412)

wykazano 37% redukcję ryzyka wystąpienia DME przypadającą na każdy 1% zmniejszenia stężenia HbA1c. W badaniu UKPDS 68 (Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia 2004;47(10):1747-1759) odnotowano wartość współczynnika OR na poziomie 1,25 dla HbA1c jako predyktora wystąpienia ślepoty. Na podstawie przytoczonych dowodów zdecydowano się dostosować 4-letnią częstość występowania pogorszenia ostrości widzenia u osób z badania WESDR o 25% z 48% do 36%.

W ramach kalibracji obliczeń przeprowadzono symulację ostrości widzenia u pacjentów o początkowej ostrości widzenia z zakresu 66-75 liter. Wyniki symulacji pozwoliły oszacować częstość występowania samoistnych popraw / pogorszeń ostrości widzenia w ciągu 4 lat obserwacji, przy założeniu stałej częstości zmian ostrości widzenia w zadanym okresie. Kalibracja miała na celu dobór częstości występowania samoistnych popraw / pogorszeń ostrości widzenia w zadanym okresie (stałych w czasie), aby zasymulowane 4-letnie wartości tych parametrów były jak najbliższe wartościom uzyskanym w badaniu WESDR. Dane z badania WESDR nie uwzględniają wpływu DME. Z tego względu w obliczeniach uwzględniono okres od początku badania do końca 4. roku, pomijając rzeczywisty postęp choroby w pierwszym roku w badaniu RESTORE. Ze względu na efekt DME w badaniu RESTORE w ramieniu FK pogorszenie ostrości widzenia nastąpiło u 33% pacjentów w pierwszym roku leczenia.

Dane wejściowe i wyjściowe przeprowadzonej kalibracji przedstawiono w Tabeli 4. W pierwszej kolumnie przedstawiono wyniki zastosowania w symulacjach częstości zmian od miesiąca 9 do miesiąca 12 wyznaczonych w grupie FK w badaniu RESTORE. W drugiej kolumnie przedstawiono wyniki przy założeniu jednakowych częstości poprawy i pogorszenia ostrości wzroku (0,03 dla pogorszenia i 0,03 dla poprawy ostrości widzenia). W trzeciej kolumnie przedstawiono częstości poprawy i pogorszenia ostrości wzroku dające najlepsze dopasowanie do wyników z badania WESDR.

W przypadku zastosowania rzeczywistych odsetków z ramieniu FK z badania RESTORE model prowadził do przeszacowania częstości występowania poprawy ostrości widzenia (0,32 vs 0,25) i niedoszacowania częstości występowania jej pogorszenia (0,23 vs 0,36) po 4 latach. Uwzględnienie równych częstości występowania poprawy / pogorszenia ostrości widzenia (0,03 i 0,03) poprawiło

uzyskane dopasowanie. Jednak najlepsze dopasowanie osiągnięto, gdy częstość występowania została skorygowana do 0,035 dla poprawy i 0,045 dla pogorszenia ostrości wzroku. (Tabela 4)

Tabela 4. Wyniki kalibracji 4-letnich częstości występowania zmian w ostrości widzenia na podstawie danych z badania WESDR

Zmiana	RESTORE, ramie FK, od 9 do 12 miesięcy	Równe częstości	WESDR, wyniki skalibrowane	
Poprawa	0,036	0,030	0,035	
Brak zmiany	0,936	0,940	0,920	
Pogorszenie	0,027	0,030	0,045	
	Wynik kalibracji, 4-letni częstość poprawy / pogorszenia ostrości widzenia			Wyniki badania WESDR
Poprawa	0,320	0,270	0,250	0,250
Brak zmiany	0,450	0,460	0,400	0,390
Pogorszenie	0,230	0,270	0,350	0,360

Str. 57/94  
(przypis pod Tabelą 40),  
str. 63/94,  
str. 67/94

Koszt fotokoagulacji laserowej w analizie ekonomicznej oszacowany został na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku zarządzenia Nr 1/2017/DZOS DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r.

Zarządzenie, na które powołują się analitycy Agencji w AWA OT.4351.25.2017, nie zawiera zacytowanych wartości punktowych uwzględnionych zabiegów. Najpewniej przyczyną jest błąd edytorski.

Str. 60/94;  
Rozdz. 5.3.1  
(akapit 2 i 3),  
str. 62/94

**Dotyczy:** wyboru horyzontu czasowego w analizie Różnica w efektach zdrowotnych uzyskana w modelu w cyklach następujących po zaprzestaniu stosowania leczenia RAN i FK wynika z założenia o naturalnym spadku ostrości widzenia w dłuższym horyzoncie przyjętego na podstawie wyników 10-letniego badania obserwacyjnego WESDR.

Skrócenie horyzontu czasowego analizy powoduje znaczne zniżenie różnicy oszacowanych wyników zdrowotnych związanych z zastosowaniem ocenianych interwencji oraz niewielkie zniżenie różnicy kosztów leczenia z zastosowaniem obu technologii, co prowadzi do znaczącej zmiany wyników w zakresie współczynników ICUR.

W przypadku jednostek chorobowych mających długookresowe konsekwencje dla zdrowia pacjentów - w tym DME - wyniki uzyskane w horyzoncie dożywotnym pozwalają na odzwierciedlenie rzeczywistych wyników zastosowania porównanych opcji terapeutycznych. Skrócenie horyzontu każdorazowo prowadzi do pewnego zniekształcenia tych wyników.

**Dotyczy:** wyboru zestawu użyteczności w analizie Zestaw użyteczności wykorzystany w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej opierał się na wynikach badania Czoski Muray 2009, które są powszechnie stosowane w modelach

	<p>ekonomicznych dla chorób okulistycznych. Praca ta była pozytywnie oceniona przez agencję NICE jako jedno z lepszych opracowań dotyczących oceny użyteczności stanów zdrowia związanych z poziomem ostrości widzenia u osób dotkniętych chorobami oczu.</p>
<p>Tabela 43, str. 62/94</p>	<p>W analizie, za autorami oryginalnego modelu, wykorzystano dane surowe z badań RESTORE i DRCR.net Proctocol I zagregowane do macierzy zawierających prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi zakresami ostrości widzenia. Podejście takie pozwalało na przeprowadzenie dokładniejszego modelowania niż w przypadku danych publikowanych w formie skumulowanej do jednego parametru (RR, OR, wartość średnia itp.).</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej dokonano porównania wykorzystanych w modelu danych klinicznych oraz wyników metaanalizy przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej. W wyniku opracowanego porównania nie stwierdzono istotnych różnic w obu zestawach danych. Ponadto badania włączone do metaanalizy nie wskazują na heterogeniczność badań, co dodatkowo potwierdza słuszność przyjęcia danych z oryginalnego modelu.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1 (akapit 6), str. 63-63/94; Rozdz. 5.4 (akapit 6), str. 64/94</p>	<p>Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania aflibercept vs fotokoagulacja laserowa w wariacie bez RSS przedstawione w analizie weryfikacyjnej dotyczącej leku Eylea® (aflibercept) w analogicznym wskazaniu (nr OT.4351.41.2016) wskazują, że w przypadku uwzględnienia w analizie możliwości leczenia obu oczu należy spodziewać się nie wzrostu, a znaczącego spadku wartości ICUR (224 807 zł/QALY w przypadku wykorzystania modelu jednoocznego do 154 499 zł/QALY w przypadku uwzględniania modelu dwuocznego).</p> <p>Jednocześnie zgodnie ze standardami postępowania w leczeniu DME w przypadku pacjentów z dwoma oczami zajętej chorobą zalecana jest terapia jednooczna z odpowiednią przerwą w terapiach obu oczu.</p>
<p>Tabela 46, str. 69/94; str. 72/94</p>	<p><b>Dotyczy:</b> zmiany w analizowanym rynku leków</p> <p>Informacje przedstawione w AWA OT.4351.25.2017 w tej kwestii są sprzeczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, prof. Marek Rękas, stwierdza, że obecnie 50% chorych z DME leczona jest za pomocą leków anti-VEGF. Jednocześnie według prof. Robaszkiewicza aktualnie brak jest dostępu do terapii anti-VEGF w Polsce, a prof. Wylęgała nie wymienia leków anti-VEGF wśród obecnie stosowanych technologii medycznych w Polsce (Tabela 9, str. 18/94).</p> <p>Stanowiska prof. Robaszkiewicza i prof. Wylęgały potwierdza analiza koszyka świadczeń gwarantowanych w Polsce. Dla żadnego z leków anti-VEGF nie określono dotąd formalnych warunków refundacji w leczeniu DME (obszar koszyka, odpłatność, zakres wskazań). Także opinia drugiego z ekspertów przedstawiona w AWA OT.4351.41.2016 wskazuje, że leki anti-</p>

	<p>VEGF zastępować będą jedynie FK. Tym samym uznano, że leki anti-VEGF nie są obecnie w Polsce stosowane, a jeśli są to w marginalnych przypadkach – uwzględnienie ich w analizie BIA nie prowadziłyby do zmiany oszacowanych wydatków inkrementalnych (ze względu na ich marginalne użycie, ale też nieróżnicujący dla scenariuszy analizy charakter). W związku z tym w analizie w scenariuszu istniejącym nie zostały uwzględnione leki anti-VEGF.</p> <p>Zabiegi FK zostały uwzględnione w analizie w rocznej liczbie wynikającej z dostępnych danych JGP oraz arbitralnego założenia – uwzględnienie danych przedstawionych w AWA OT.4351.25.2017, prezentujących znacznie szerszą dostępność zabiegów FK wykonywanych w ramach ambulatorium, prowadziłyby do znacznego wzrostu wydatków w tym scenariuszu, a zatem zastosowane w analizie BIA podejście należy uznać za konserwatywne.</p> <p>W scenariuszu nowym założono zastosowanie RAN u wszystkich pacjentów leczonych FK oraz u części pacjentów nieleczonych w scenariuszu istniejącym. Założenie o 100% zastąpieniu FK jest założeniem konserwatywnym. Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów - nie zidentyfikowano innych źródeł danych pozwalających na określenie tego parametru analizy.</p>
<p>Tabela 46, str. 69/94</p>	<p><b>Dotyczy:</b> przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku</p> <p>Uwaga zasadna. Liczba opakowań preparatu Lucentis® konieczna do objęcia leczeniem populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia RAN zgodnie z oszacowaniami analizy BIA to około 7 922 opakowania w I roku refundacji oraz około 16 795 opakowań w II roku refundacji.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1 (akapit 3), str. 70/94</p>	<p>Uwaga o potrzebie uwzględnienia dynamiki wzrostu liczby chorych na cukrzycę w oszacowaniu wielkości populacji docelowej wydaje się zasadna. Należy jednak podkreślić, że wykorzystany przez analityków Agencji 5,5% roczny wzrost liczby tych chorych w Polsce jest zbyt wysokim odsetkiem.</p> <p>Jak wynika z cytowanego źródła danych, odsetek ten odnosi się do wzrostu liczby chorych na cukrzycę leczonych insuliną w latach 2009-2011 na podstawie danych NFZ, zatem odsetek ten można interpretować jako dwuletni, a nie jak proponują analitycy Agencji roczny, wzrost liczby chorych. Wobec tego zasadne wydaje się uwzględnienie w oszacowaniu liczebności populacji docelowej odsetka na poziomie 2,5%, jak wskazują wyniki cytowanego badania NATPOL, bądź 2,7% (roczny przyrost liczby chorych na cukrzycę świadomych choroby uzyskany przy założeniu dwuletniego przyrostu tej liczby równego 5,5%).</p> <p>W przypadku uwzględnienia rocznego wzrostu liczby chorych na cukrzycę w Polsce na poziomie około 3% wydatki inkrementalne zwiększą się o około 17-18% w porównaniu do scenariusza podstawowego.</p>

Rozdz. 6.3.1 (akapit 4), str. 70/94	Ze względu na dużą rozbieżność wartości odsetka pacjentów z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME w opiniach ekspertów ankietowanych na potrzeby analizy (zakres 30%-100%) w obliczeniach wykorzystano średnią z podanych wartości, tj. 69,5%. Eksperti cytowani przez Agencję podali podobny zakres tej wartości 50%-100% (średnia wartość 75%), zatem wykorzystanie wartości tego parametru na poziomie 69,5% wydaje się podejściem zasadnym. Dodatkowo tylko jeden z ankietowanych przez Wnioskodawcę ekspertów oszacował ww. odsetek na poziomie 95-100%, pozostali eksperci podali wartości 30-50%, 50-70%, 60% oraz 90%, zatem uwzględnienie wartości na poziomie 100% wydaje się niezasadne.
---	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

