



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Beovu (brolicizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci
zwyrodnienia plamki związanego
z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.37.2020

Data ukończenia: 19.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AFL	aflibercept
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
BRO	brolucizumab
BVC	bewacyzumab
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CNV	neowaskularyzacja naczyńwkowa (ang. choroidal neovascularization)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETDRS	badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ang. early treatment of diabetic retinopathy study)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IRF	płyn śródsiatkówkowy (ang. intraretinal fluid)
ITT	analiza ITT, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
LOCF	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. last observation carried forward)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat analysis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OCT	optyczna tomografia koherencyjna (ang. optical coherence tomography)
p	poziom istotności statystycznej
PDT	terapia fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PRN	dawkowanie według zapotrzebowania (pro re nata)
RAN	ranibizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SRF	płyn podsiatkówkowy (ang. subretinal fluid)
sub-RPEF	płyn pod nabłonkiem barwnikowym (ang. sub-retinal pigment epithelium fluid)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TREX	schemat dawkowania „lecz i wydłużaj odstępy między dawkami” (ang. treat and extend)
UPL	uzgodniony z Wnioskodawcą program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
VA	ostrość widzenia (ang. visual acuity)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
wAMD	neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. wet AMD)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3. Komentarz Agencji	56
5. Ocena analizy ekonomicznej	58
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	58
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	58
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	60
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	64
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	67
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	68
5.4. Komentarz Agencji	68
6. Ocena analizy wpływu na budżet	69
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	69
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	69

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	86
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła.....	94
15.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

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

15.09.2020 r.
PLR.4500.435.2020.18.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Beovu (brolocizumab)

Wnioskowana technologia:

- Beovu (brolocizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Beovu (brolocizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.09.2020 r., znak PLR.4500.435.2020.18.KK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Beovu (brolocizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993,

w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.10.2020, znak OT.4331.37.2020.MR_PK.13. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.11.2020.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Beovu (brolocizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza kliniczna: "Beovu (brolocizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Beovu (brolocizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Beovu (brolocizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED], wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Beovu (brolocizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.37.2020.MR_PK.13.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993.
Kod ATC	S01LA06
Substancja czynna	brolicizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby. Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie produktu leczniczego Beovu.
Droga podania	Podanie do ciała szklistego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brolicizumab jest humanizowanym jednocząsteczkowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa. Nasilone przesłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w gałce ocznej i obrzękiem siatkówki. Brolicizumab wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF121 i VEGF165), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolicizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Źródło: ChPL Beovu

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.2020 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD).
Status leku sierocego	nd
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Beovu

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Beovu (brolicizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

	<p>9) Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>3.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio o w ramach jednorodnych grup pacjentów lub w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 Małe zabiegi witreoretinalne lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) nadwrażliwość na brolocizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) czynne zakażenie oka lub jego okolic;</p> <p>3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;</p> <p>6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia;</p> <p>7) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);</p> <p>8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji brolocizumabu w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku;</p> <p>9) progresja choroby definiowana jako:</p> <p>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości < 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub</p> <p>b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3.1.2.3. Ocena Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Zaproponowana przynależność do grupy limitowej jest zgodna z aktualną praktyką refundacyjną. Wnioskuje się o włączenie brolocizumabu do istniejącego programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *Age-Related Macular Degeneration*) to choroba, w przebiegu której pojawiają się zmiany w centralnej części siatkówki (plamce żółtej), do których należą:

- obecność umiarkowanej wielkości druz (o średnicy $\geq 63 \mu\text{m}$);
- nieprawidłowości w nabłonku barwnikowym siatkówki (RPE) takie jak hipo- lub hiperpigmentacja;
- obecność którejkolwiek z cech: zanik geograficzny, neowaskularyzacja naczyńkowa (CNV), poliploidalna waskulopatia naczyńkowa, pseudodruzy siatkówkowe, proliferacja naczyńkowa siatkówki.

Wyróżnia się dwie postacie (typy) AMD:

- suchą;
- mokrą lub wysiękową (wAMD).

Postać sucha dotyczy większości pacjentów z AMD (80–90%) i cechuje się łagodniejszym przebiegiem, w którym progresja choroby następuje powoli. Charakterystyczne w tej postaci jest występowanie druz (złogów produktów przemiany materii siatkówki). Na dalszym etapie rozwoju choroby pojawia się zanik geograficzny – wyraźnie odgraniczony obszar siatkówki w plamce – wynikający z zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki, choriokapilarów i fotoreceptorów w plamce. Konsekwencją wspomnianych zmian degeneracyjnych jest pogorszenie widzenia centralnego. W niektórych przypadkach postać sucha może przejść w postać wysiękową.

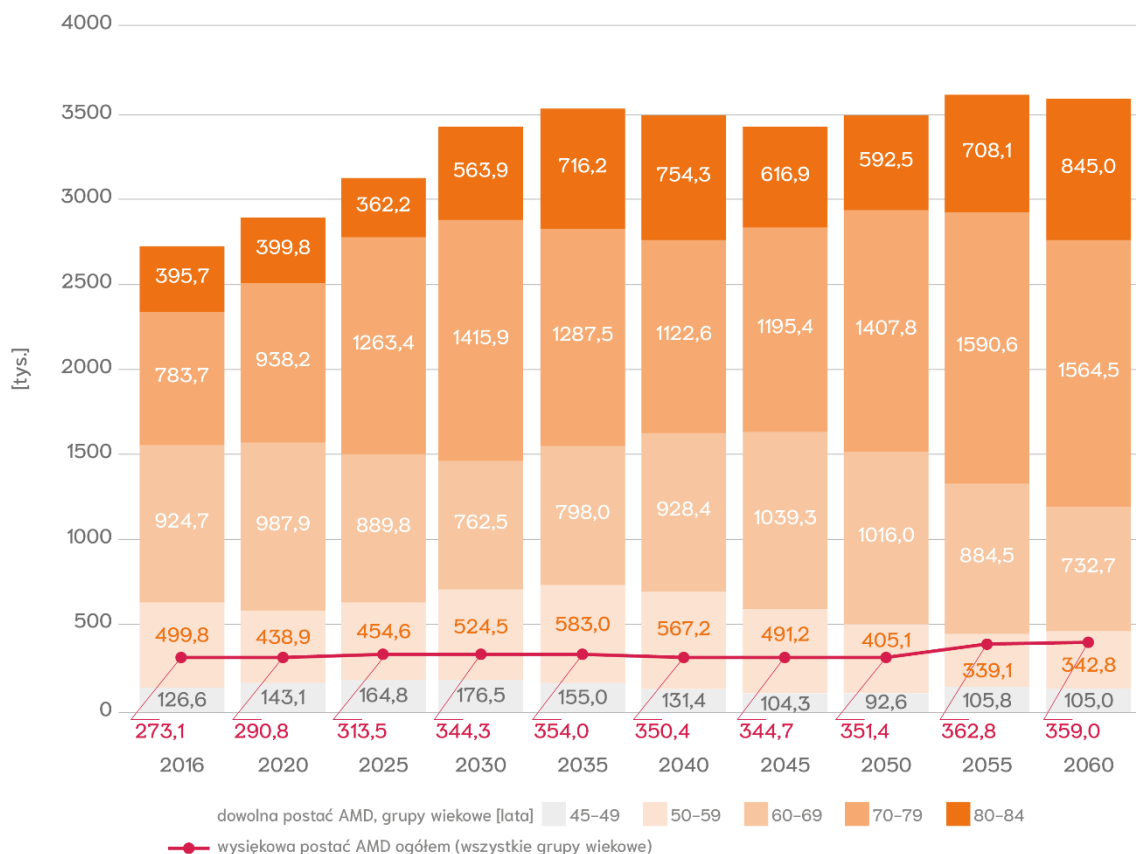
Postać wysiękowa, określana również mokrą lub neowaskularną AMD, dotyczy mniejszego odsetka chorych (10-20%), jednakże charakteryzuje ją cięższy przebieg ze znacznie szybszą utratą wzroku w stosunku do postaci suchej. W wAMD dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń krwionośnych o zwiększonej przepuszczalności, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Powoduje to odwarstwienie, pogrubienie, obrzęk i tworzenie się cystowatych przestrzeni pomiędzy tkankami. Niekiedy ścianki naczyń pękają prowadząc do nawrotowych wylewów krwi. Proliferacja nieprawidłowych naczyń poprzez wrastanie pod nabłonek barwnikowy i siatkówkę prowadzi do znacznego upośledzenia jej funkcji. W bardziej agresywnych formach proliferacja obejmuje również naczynia siatkówki.

Epidemiologia

Według WHO AMD stanowi trzecią, po zaćmie i jaskrze, przyczynę utraty wzroku na świecie u osób starszych, a pierwszą w krajach uprzemysłowionych. W zależności od szacunków, AMD może być dotkniętych od 30–50 mln do nawet 170 mln osób na świecie.

Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu badań epidemiologicznych, wśród osób w wieku 45–85 lat, rozpowszechnienie AMD na świecie wynosi 8,7% (niezależnie od stadium). W krajach europejskich rozpowszechnienie AMD jest wyższe i wynosi 12,3%. Późne AMD, do którego należy wAMD, dotyka 0,37% populacji światowej oraz 0,5% populacji europejskiej. Wyniki innego przeglądu wskazują, że na późne AMD choruje 0,2–5,6% populacji europejskiej (średnio 3% populacji w wieku ≥ 70 lat). Prognozuje się, że ze względu na starzenie się populacji, liczba osób z AMD w ciągu kolejnych lat będzie wzrastać. W Europie, w zależności od szacunków, do 2040 roku liczba chorych z AMD w późnym stadium może wynosić 3,9–4,8 mln osób oraz 14,9-21,5 mln w stadium wczesnym. Niektóre źródła podają, że liczba osób na świecie dotkniętych AMD niezależnie od stadium choroby może wzrosnąć do nawet 288 mln w 2040 roku.

W Polsce, według różnych źródeł, na AMD choruje 1,2–1,9 mln osób, z czego 130–140 tys. stanowią pacjenci z cięższą postacią – wAMD. Szacuje się, że z każdym rokiem przybywa około 14–20 tys. pacjentów z wAMD. Roczna zapadalność na AMD uzależniona jest od wieku i kształtuje się na poziomie 5/1000 osób w wieku 60-69 lat i rośnie do 30/1000 w przedziale wiekowym 70–79 lat oraz do 104/1000 u osób wieku 80–89 lat.



Rysunek 1. Prognozowana liczba chorych na AMD według grup wiekowych z wyszczególnieniem liczby chorych z wAMD w Polsce do 2060 roku

Etiologia i patogeneza

Patogeneza AMD nie została w pełni ustalona, co związane jest prawdopodobnie ze złożonym, wieloczynnikowym mechanizmem inicjującym pojawienie się i progresję choroby.

Zmiany degeneracyjne w przebiegu AMD rozwijają się w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów, RPE, błony Brucha) oraz przyległych, odżywiających powyższe warstwy komórek włóściwek naczyń (choriokapilar). Jedną z możliwych przyczyn rozwoju AMD jest związana z wiekiem niewydolność fagocytarno-metaboliczna postmitotycznych (nieodnawialnych) komórek RPE. Niewydolność ta prowadzi do odkładania się w komórce złogów lipofuscyny, zwanej inaczej „barwnikiem starości”. Składniki lipofuscyny są silnymi generatorami wolnych rodników, wykazują działanie cytotoksyczne, uszkadzając białka, lipidy i DNA komórek.

Innym istotnym procesem powstawania AMD jest druzogeneza. Z wiekiem, w wyniku zaburzonego transportu produktów przemiany materii, dochodzi do odkładania się złogów (tzw. druzów) pomiędzy RPE a błoną Brucha. Tworzące się druzy, prowadzą do odwarstwienia zależnych od siebie struktur, tworząc fizyczną barierę dla wymiany składników odżywczych i produktów przemiany materii pomiędzy RPE, fotoreceptorami a błoną Brucha. Dodatkowo białka związane z aktywnością układu odpornościowego (głównie układu dopełniacza) wchodzące w skład druz sugerują, że na proces zmian chorobowych w AMD ma wpływ również stan zapalny w przestrzeni podsiatkówkowej. Procesy te prowadzą do śmierci komórek RPE oraz w dalszej kolejności zależnych od nich fotoreceptorów. W zaawansowanej suchej postaci AMD procesom tym towarzyszy zanik choriokapilar.

Rozpoznanie

Diagnostyka AMD obejmuje:

- wywiad ogólny i okulistyczny;
- test Amslera;

- ocenę ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) określaną za pomocą tablic Snellena lub tablic ETDRS;
- oftalmoskopię stereoskopową po rozszerzeniu źrenic;
- OCT;
- angiografię fluoresceinową (wskazaną do określenia rozległości, typu, rozmiaru i lokalizacji CNV);
- angiografię indocyjaninową (opcjonalnie w przypadku braku jednoznacznych wyników angiografii fluoresceinowej oraz OCT, wskazujących na aktywną CNV).

Wstępne rozpoznanie AMD może być ustalone w badaniu oftalmoskopowym dna oka po rozszerzeniu źrenic. W badaniu tym ocenia się stan siatkówki i plamki.

W przypadku wAMD, podczas badania oftalmoskopowego można stwierdzić:

- neowaskularyzację pod RPE lub podsiatkówkową;
- surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej;
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki;
- wylewy pod RPE, pod część neurosensoryczną siatkówki, śródsiatkówkowe, podsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklanego;
- twarde wysięki w okolicy plamki;
- bliznowatą tkankę włóknistą;
- naczyniową proliferację siatkówki lub anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe.

Ostateczne rozpoznanie można ustalić na podstawie dwóch badań – OCT i angiografii fluoresceinowej. W niektórych przypadkach wykonuje się dodatkowo angiografię indocyjaninową.

Obraz kliniczny i rokowanie

Jednym z pierwszych objawów AMD jest zamazane, niewyraźne i mniej ostre widzenie. Charakterystyczne jest również krzywienie obrazu, tzw. metamorfoza, obniżone poczucie kontrastu oraz gorsze widzenie kolorów. Zaburzenia mogą dotyczyć jednego lub obu oczu. W przypadku, gdy objawy pojawiają się w jednym oku, początkowo mogą być one trudne do uchwycenia dla pacjenta. W miarę postępu choroby dochodzi do nasilenia wspomnianych objawów oraz pojawia mroczek w centralnym polu widzenia (ciemne pole w centrum widzenia). Ostrość wzroku ogranicza się do widzenia ruchów ręki przed oczami. Widzenie obwodowe jest zwykle zachowane, mimo tego u pacjentów dochodzi do znacznego upośledzenia codziennej aktywności i często stwierdza się u nich ślepotę funkcjonalną. W przypadku suchego AMD progresja choroby przebiega powoli. Z kolei u chorych z wAMD często dochodzi do gwałtownego pogorszenia ostrości wzroku, a w przypadku nieleczzonej wAMD w krótkim czasie może dojść do całkowitej ślepoty.

Leczenie

Dostępne obecnie strategie leczenia pomagają zapewnić użyteczne widzenie pacjentom, istotne jest jednak właściwe zdiagnozowanie wczesnych zmian zwyrodnieniowych. Postępowanie terapeutyczne w postaci suchej AMD opiera się głównie na spowolnieniu tempa progresji zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego poprzez suplementację witaminami przeciwutleniającymi i minerałami oraz zmianę stylu życia (dieta, zaprzestanie palenia papierosów, kontrola ciśnienia krwi). Celem działań terapeutycznych w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD jest zahamowanie wzrostu naczyń podsiatkówkowych i rozrostu naczyń siatkówki lub ich całkowita degradacja. Mimo możliwości leczenia AMD nadal pozostaje schorzeniem mogącym prowadzić do znacznej dysfunkcji wzroku i obniżenia jakości życia osób starszych.

Aktualnie złotym standardem leczenia wAMD jest doszklitkowe podanie inhibitorów VEGF (pegaptanib sodu, ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab, brolucizumab). Pozostałe opcje terapeutyczne: do innych możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu wAMD należą fotokoagulacja laserowa i terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny.

Źródła: Flaxel 2019, Przewodnik postępowania RCO, Grabska-Liberek 2008, Jankowska-Lech 2013, WHO, Colijn 2017, Wong 2014, Szmurło 2012, Partyka 2015, Samoliński 2015, Wałek 2017, Nowak 2007

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Aktualnie w Polsce leczonych jest około 60 tysięcy chorych na wysiękowe AMD – osoby w PL, w procedurze B84, poza NFZ.	Okolo 10-12 tysięcy nowych zachorowań rocznie na wysiękowe AMD.	W mojej ocenie wraz z wprowadzeniem brolicizumabu do PL konieczna byłaby zmiana zapisu schematu terapii innymi lekami w ramach PL i rozszerzenie o schemat treat and extend. Jeżeli schemat terapii innymi lekami nie zostałyby rozszerzony, to odsetek chorych leczonych brolicizumabem w ramach PL wzrastałby do około 30-40%.
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	140 tys./2020 r. W programie lekowym ok. 30 tys.	14 tys. (7 tys. w programie lekowym).	Ok. 35% w programie lekowym.
plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	150 tys.	ok. 15 tys	Obecnie w PL AMD leczonych jest około 28 tys pacjentów. Po wprowadzeniu do programu leku mógłby on stanowić: 1. switch dla pozostałych dostępnych leków w PL AMD w przypadku nieskuteczności 2. Lek pierwszego rzutu dla nowych przypadków Dane wskazują, że lek mógłby być rzadziej stosowany co czyni go lepszym narzędziem dla lekarzy. Z drugiej strony firma Novartis czyni starania o zwiększenie udziału w rynku prywatnym w oparciu o brolicizumab, który też jest korzystny dla lekarzy prywatnie praktykujących. W związku z tym docelowo liczba pacjentów leczonych w PL AMD za pomocą Brolicizumab będzie rosła raczej wolno. Szacuję, że w przeciągu 2-3 lat od włączenia może stanowić około 20-30%.
prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	Ok. 30 tys. leczonych w programie lekowym.	Ok. 6-7 tys. nowych chorych rocznie w programie lekowym.	30% w Programie Lekowym

Dane NFZ

Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” w latach 2017-2019 wynosiła odpowiednio 16 060, 20 269 oraz 24 766 pacjentów. Podczas ekstrakcji danych z bazy NFZ udostępnionej Agencji określono także liczbę pacjentów, u których wykonano poszczególne świadczenia związane z realizacją programu lekowego B.70. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70 wg danych NFZ w latach 2017-2019

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba pacjentów		
		2017	2018	2019
Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)	03.0000.370.02	16 060	20 269	24 766
AFLIBERCEPT (EAN: 03837000137095)	5.08.09.0000095	13 223	15 946	18 929
RANIBIZUMAB (EAN: 05909990000005)	5.08.09.0000096	3 993	5 823	7 560
Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	5.08.08.0000078	15 801	20 547	24 968
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	-	4 037	8 160
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	4 912	9 988	12 962
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji dożklistkowej anty-VEGF w programie lekowym	5.08.07.0000018	-	19 483	24 496

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia pacjentów z wAMD, przeszukano następujące źródła:

- American Optometric Association (www.aoa.org);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (www.kce.fgov.be/);
- Google (www.google.pl/);
- National Institute for health and Care Excellence (www.nice.org.uk/);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz);
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (www.pto.com.pl);
- SUMSearch 2;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk);
- TripDataBase, (www.tripdatabase.com/).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2020. Do przeglądu włączono wytyczne opublikowane po 2013 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z wAMD. Wytyczne rekomendują iniekcje doszklistkowe inhibitorów VEGF jako terapię z wyboru wskazując jednocześnie, że AFL, RAN i BVC charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem, przy czym BVC nie jest zarejestrowany do stosowania w wAMD. Jedynie amerykańskie wytyczne AAO 2019 odnoszą się do BRO wskazując na zbliżoną skuteczność do AFL w zakresie poprawy BCVA oraz przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym i zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (**PTO 2014**) wskazują iniekcje doszklistkowe inhibitorów VEGF (AFL, RAN i BVC), jako terapię z wyboru we wnioskowanym wskazaniu, autorzy zaleceń nie wskazują jednak preferowanej opcji terapeutycznej. Wytyczne zwracają uwagę, że BVC nie jest zarejestrowany do stosowania w wAMD i może być podawany w chorobach okulistycznych wyłącznie na odpowiedzialność lekarza.

Celem panelu ekspertów **UK 2020** było przedstawienie zaleceń i praktycznych wskazówek dotyczących ścieżki treat-and-extend (T&E) z wykorzystaniem afliberceptu, wytyczne nie odnoszą się do innych inhibitorów VEGF.

Wytyczne **AAO 2019** zalecają stosowanie iniekcji doszklistkowych preparatami anti-VEGF, w tym AFL, RAN, BVC (wskazanie off-label, wymagana świadoma zgoda pacjenta), które charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem. Autorzy zaleceń odnoszą się do BRO (w momencie opracowywania dokumentu BRO był w trakcie rejestracji w USA) wskazując na zbliżoną skuteczność do AFL w zakresie poprawy BCVA oraz przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym i zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF.

Wytyczne NICE 2018 zalecają terapię inhibitorami **VEGF** (AFL, RAN, BVC) w postaci iniekcji doszklistkowych dla pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD (brak istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa).

Finnish Current Care Guideline 2017 zalecają stosowanie iniekcji doszklistkowych preparatami anti-VEGF (AFL, RAN, BVC), które charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem.

Autorzy dokumentu **EURETINA 2014** zalecają stosowanie iniekcji doszklistkowych inhibitorami VEGF – RAN, AFL, BVC. Zwrócono uwagę, że w przypadku BVC, z uwagi na brak rejestracji w omawianym wskazaniu, konieczne jest poinformowanie pacjenta o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem tego leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia pacjentów z wAMD [na podstawie APD Wnioskodawcy]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>UK 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>W leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD z wykorzystaniem iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF wskazuje się na konieczność stosowania elastycznych i bardziej zindywidualizowanych schematów leczenia o charakterze proaktywnym (ang. treat-and-extend, TREX). Ekspertsi zaznaczają, że takie podejście nie wpływa negatywnie na parametry związane z ostrością widzenia a wiąże się z rzadszymi wizytami w gabinetach lekarskich co prowadzi do mniejszego obciążenia pacjenta i systemu. Wydłużanie czasu pomiędzy iniekcjami powinno w tym schemacie następować stopniowo w celu określenia maksymalnego odstępu, w którym nie obserwuje się aktywności choroby. Ekspertsi wskazują, że głównym kryterium decydującym o zmianach długości odstępów pomiędzy iniekcjami powinny być zmiany BCVA oraz obecność płynu w badaniach OCT. Należy tym samym dążyć do całkowitej resorpcji płynów, choć dopuszcza się obecność niewielkiej, stabilnej w czasie objętości SRF. Ekspertsi zaznaczają, że w 2018 r. zmieniona została charakterystyka produktu leczniczego Eylea, co pozwala na wykorzystanie AFL w tym reżimie.</p>
<p>AAO 2019 (USA)</p>	<p>Wytyczne, jako terapię z wyboru w pierwszej linii leczenia wAMD, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF – AFL, RAN, BVC. Według wytycznych wszystkie wymienione leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. Z kolei inny lek – pegaptanib sodu – charakteryzuje się gorszą, niż pozostałe leki, skutecznością i jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej. W przypadku BVC, ze względu na jego stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem, wymagana jest świadoma zgoda pacjenta przed iniekcją. W wytycznych opisano również terapię nowym lekiem – BRO. Wyniki badań klinicznych wskazują na zbliżoną skuteczność BRO i AFL w odniesieniu do poprawy BCVA, jednocześnie lek ten wykazuje przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym, zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF. W chwili opracowywania dokumentu BRO oczekiwał na rejestrację na terenie USA.</p> <p>Wytyczne wspominają również o innych dodatkowych terapiach, takich jak PDT z użyciem werteporfiny, czy fotokoagulacji laserowej. Tym niemniej, w obecnej praktyce stosuje się przede wszystkim iniekcje anti-VEGF, dlatego PDT z użyciem werteporfiny jest rzadko wykorzystywana w leczeniu poddołkowej wAMD. Z kolei fotokoagulacja laserowa, ze względu na małą skuteczność oraz pojawienie się nowszych metod leczenia, nie jest rekomendowanym postępowaniem w wAMD.</p>
<p>NICE 2018 (Anglia)</p>	<p>W leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD, zaleca się terapię inhibitorami VEGF w postaci iniekcji doszkliskowych RAN lub AFL. BVC nie posiada rejestracji w wAMD, dlatego lekarze biorą pełną odpowiedzialność za jego stosowanie, a pacjenci powinni wyrazić świadomą zgodę na podanie leku. Wytyczne wskazują na brak istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy aktualnie stosowanymi preparatami (AFL, RAN, BVC). Inhibitory VEGF powinny być stosowane wyłącznie u osób, które spełniają poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA mieszczące się w zakresie pomiędzy 6/12 a 6/96, • brak trwałego uszkodzenia dołka środkowego, • obszar zmiany ≤ 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego, • dowody na progresję choroby (wzrost naczyń krwionośnych lub zmiana ostrości wzroku w ostatnim czasie). <p>Spośród innych terapii pegaptanib sodu nie jest zalecany do stosowania w leczeniu wAMD. Monoterapia PDT również nie jest zalecana w leczeniu zaawansowanego stadium wAMD oraz jako terapia uzupełniająca do leczenia pierwszej linii inhibitorami VEGF. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania PDT jako leczenie uzupełniające do anti-VEGF w drugiej linii leczenia pacjentów z wAMD, w ramach randomizowanego badania klinicznego. Doszkliskowe podanie kortykosteroidów jako leczenie uzupełniające do inhibitorów VEGF nie jest zalecane.</p>
<p>FCCG 2017 (Finlandia)</p>	<p>Wytyczne, jako terapię z wyboru w pierwszej linii leczenia wAMD, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF: AFL, RAN, BVC. Według wytycznych wszystkie wymienione leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem w pierwszych kilku latach stosowania, jednak czynnikiem różnicującym są koszty terapii.</p> <p>Ekspertsi zalecają możliwie jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, co poprawia prognozę. Wskazuje się na możliwość rozpoczęcia terapii od zastosowania sztywnego schematu 3 dawek nasycających w postaci comiesięcznych iniekcji lub od razu wejście w schemat pro re nata (w razie potrzeby, PRN). Schemat stosowany podczas kontynuacji terapii powinien być uzależniony od obserwowanej aktywności choroby. Generalnie rekomenduje się prowadzenie terapii w schematach elastycznych umożliwiającym maksymalne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi iniekcjami (PRN, TREX).</p> <p>Przez brak aktywności choroby rozumie się brak pogorszenia BCVA oraz resorpcję płynów, przy czym w obrazie OCT dopuszcza się minimalną obecność SRF.</p>
<p>PTO 2014 (Polska)</p>	<p>Wytyczne, jako terapię z wyboru w leczeniu wAMD wskazują iniekcje doszkliskowe inhibitorów VEGF, spośród których wymienione zostały: AFL, RAN i BVC, przy czym nie wskazano preferowanej opcji terapeutycznej. Jedynie w przypadku BVC, ze względu na brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w wAMD, podkreślono, że może być on podawany w chorobach okulistycznych wyłącznie na odpowiedzialność lekarza.</p> <p>W leczeniu wAMD wytyczne dopuszczają ponadto terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny, aczkolwiek jedynie w przypadku chorych, u których nie można wykonać iniekcji doszkliskowej. W pojedynczych przypadkach – u pacjentów, u których obserwowane zmiany są oddalone od dołka – PTO dopuszcza fotokoagulację laserową. W praktyce jednak terapia ta została zastąpiona preparatami anti-VEGF. Radioterapia i zabiegi chirurgiczne nie są rekomendowane w leczeniu wAMD i nie są stosowane w codziennej praktyce klinicznej.</p>

	<p>Według wytycznych kryteria włączenia pacjenta do leczenia anti-VEGF obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek >45. r.ż., • BCVA 0,05–0,9 pod warunkiem, że obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej CNV w przebiegu wAMD, • wszystkie typy zmian CNV w przebiegu wAMD pod warunkiem, że są aktywne, • zmiany o lokalizacji: <ul style="list-style-type: none"> o poddołkowej o okołodołkowej – w przypadku aktywnej zmiany, która zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku, o pozadołkowej – w wybranych przypadkach. <p>W przypadku wszystkich terapii anti-VEGF schemat leczenia polega na podaniu 3 iniekcji doszkliskowych w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Po tym czasie terapia może być kontynuowana jedynie wówczas, gdy uzyskano korzystne efekty terapeutyczne (poprawa ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych), w przeciwnym razie należy odstąpić od dalszego leczenia. W przypadku terapii RAN o konieczności wykonania kolejnej iniekcji po fazie wstępnej decyduje lekarz prowadzący na podstawie cech aktywności, takich jak pogorszenie ostrości wzroku lub stwierdzenie zmian anatomicznych (schemat PRN). Podanie kolejnej dawki leku powinno mieć miejsce po stwierdzeniu przynajmniej jednej z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spadek BCVA (w stosunku do wartości z poprzedniej wizyty), który w opinii lekarza prowadzącego spowodowany jest aktywną zmianą w przebiegu wAMD; • obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) związanego z aktywną CNV, • narastanie obrzęku lub gromadzenie się nowego płynu podsiatkówkowego (SRF); • świeże wybroczyny/wylewy śródsiatkówkowe i podsiatkówkowe. <p>Z kolei w przypadku AFL po fazie wstępnej lek powinien być podawany w odstępach 2-miesięcznych. Po 12 miesiącach odstęp pomiędzy kolejnymi iniekcjami może zostać wydłużony w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych pacjenta.</p>
<p>EURETINA 2014 (Europa)</p>	<p>W terapii wAMD wytyczne EURETINA, podobnie jak pozostałe organizacje, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych inhibitorami VEGF: RAN, AFL, BVC. W przypadku BVC, z uwagi na brak rejestracji w omawianym wskazaniu, konieczne jest poinformowanie pacjenta o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem tego leku. Z uwagi na gorszą skuteczność w stosunku do pozostałych inhibitorów VEGF, pegaptanib sodu nie jest rekomendowany przez wytyczne.</p> <p>Fotokoagulacja laserowa i PDT z użyciem wertepfyny są rekomendowane w przypadku wybranych grup pacjentów, u których iniekcje doszkliskowe anti-VEGF nie są wskazane. Mogą być one stosowane w mniej rozpowszechnionych rodzajach wAMD, jak w przytarczowej lokalizacji CNV. Fotokoagulacja laserowa może być wykonana u kobiet w ciąży z CNV o lokalizacji pozadołkowej, gdyż zarówno iniekcje anti-VEGF, jak i PDT są u nich przeciwwskazane. Wytyczne nie rekomendują radioterapii u pacjentów z wAMD.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano cztery opinie od ekspertów i jedną od stowarzyszenia, które przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie z formularza	Ekspert kliniczny	Odpowiedź
Istotny klinicznie punkt końcowy	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Brak istotnego klinicznego punktu końcowego w zakresie efektu czynnościowego między lekami już stosowanymi w ramach PL, a brolicizumabem. Istotna różnica w liczbie koniecznych iniekcji – dla brolicizumabu mniejsza. Istotna różnica w efekcie morfologicznym – istotnie lepszy dla brolicizumabu.
	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	1. Ostrość Wzroku 2. Parametry Anatomiczne Siatkówki
	plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA), ocena parametrów morfologicznych w plamce w badaniu OCT.
	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	1. Ostrość wzroku 2. Parametry anatomiczne siatkówki
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Różnica w zakresie efektu czynnościowego prawdopodobnie przez chorego nieodczuwalna. Z punktu widzenia chorego prawdopodobna mniejsza liczba koniecznych iniekcji doszklistkowych w trakcie terapii.”
	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	1. Jedna linia na Tablicach Snellena
	plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	W leczeniu AMD celem jest stabilizacja ostrości wzroku na poziomie z momentu rozpoznania. Decyduje więc moment rozpoznania. Zaniedbania w zakresie wczesnego włączenia do PL AMD decydują o wyniku leczenia. Poprawa VA dotyczy małej grupy pacjentów (10%) i występuje głównie w przypadkach wcześniej włączonych do PL AMD i prawidłowo leczonych.
	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	• 1 linia na tablicach do oceny ostrości wzroku (tablice Snellena)
Aktualnie stosowane technologie medyczne	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	• Aflibercept – około 60-70%. Jeżeli wraz z wprowadzeniem brolicizumabu nie rozszerzy się schemat terapii afliberceptem o treat and extend, odsetek chorych leczonych tym preparatem zmniejszy się. • Ranibizumab – około 30%. Jest możliwe, że wprowadzenie brolicizumabu zmniejszyłoby odsetek oczu leczonych ranibizumabem. Wynika to z aktualnego schematu leczenia ranibizumabem, zapisanego w PL. Zmiana tego zapisu i wprowadzenie dla ranibizumabu treat and extend mogłoby mieć wpływ na odsetek chorych leczonych ranibizumabem.
	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	• Aflibercept – 70% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii – 40%), • Ranibizumab – 30% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii- 25%)
	plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	• Iniekcje doszklistkowe. Program Lekowy do leczenia AMD (ranibizumab, aflibercept) • Iniekcje doszklistkowe JGP B84 (bewacizumab) • Terapia fotodynamiczna z użyciem leku Visudyne
	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	• Aflibercept (Eylea) – 70% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii - 45%), • Ranibizumab (Lucentis) – 30% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii – 25%), • Avastin off label – brak w programie

Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<p>Od końca 2015r. funkcjonuje program lekowy „Leczenie wysiękowego AMD”. Aktualnie programie zarejestrowanych jest 53 911 wniosków. Czynnie leczonych jest 28 253 chorych. Program lekowy zapewnia systematyczne leczenie ranibizumabem lub afliberceptem, oraz kontrole okulistyczne z oceną czynnościową i morfologiczną siatkówki w badaniu OCT. Program lekowy zwiększył dostępność i usystematyzował terapię wysiękowego AMD w Polsce. Czas oczekiwania na pierwszą iniekcję skrócił się aktualnie do 20-40 dni w większości regionów w Polsce. Średni czas oczekiwania w kolejce na terapię wysiękowego AMD, aktualnie w połowie regionów w Polsce wynosi w granicach 8 dni. Przypadki wysiękowego AMD traktowane są jako pilne. Dla chorych z wysiękowym AMD niespełniających kryteriów leczenia w programie, możliwa jest procedura B84 z zastosowaniem bevacizumabu. Efekty czynnościowe terapii w polskim programie lekowym były publikowane w impaktowanych czasopiśmie (European Journal of Ophthalmology 2020, Vol. 30(3) 586-594: One-year outcomes of the Polish treatment program for the wet form of age-related macular degeneration using intravitreal therapy Małgorzata Figurska et al.). Uzyskane wyniki nie odbiegają od uzyskiwanych w innych krajach europejskich i badaniach klinicznych. Najwięcej czynnościowo zyskują chorzy ze świeżo rozpoznanymi postaciami wysiękowego AMD bez trwałych zmian chorobowych. Można powiedzieć, że aktualnie dostępne opcje terapii afliberceptem lub ranibizumabem w ramach programu lekowego, dają oczekiwane efekty terapeutyczne w zakresie czynności wzrokowej.</p> <p>Liczba chorych na wysiękowe AMD wzrasta, co wynika ze starzenia się populacji. Ośrodki prowadzące terapię wysiękowego AMD zajmują się coraz większą liczbą pacjentów. Liczba osób objętych leczeniem w niektórych ośrodkach przekracza już liczbę 500. Trzeba pamiętać, że wysiękowe AMD jest chorobą przewlekłą, wieloletnią. Aktualnie najważniejsze są problemy organizacyjne – zapewnienie systematycznych wizyt, badań i iniekcji zwiększającej się grupie chorych. Leczenie ambulatoryjne w ramach programu lekowego daje możliwość tworzenia przy oddziałach okulistycznych departamentów, zajmujących się praktycznie tylko prowadzeniem i leczeniem chorych na wysiękowe AMD.</p>
	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<p>Część pacjentów (10-15%) nie odpowiada na dostępne opcje terapeutyczne. Obecność przewlekłego płynu, który jest głównym objawem aktywności w siatkówce, nie reaguje na leczenie.</p>
	plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	<p>Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age related macular degeneration – AMD) jest procesem długotrwałym. Zwykle trwa latami. Najnowszą i najskuteczniejszą metodą leczenia wysiękowej postaci AMD są iniekcje doszkliskowe. Celem leczenia jest utrzymanie możliwie najlepszej czynności narządu wzroku czyli ostrości widzenia (ang. visual acuity – VA). Każdy z 8 zastrzyków ciągu roku wymaga przyjazdu pacjenta do ośrodka. Program lekowy (PL) „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” realizowany jest w Polsce od października 2015 r. Jest to pierwszy PL w okulistyce. Jak każdy PL jest świadczeniem gwarantowanym. Leczenie w ramach PL odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. W przypadku wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w ramach PL prowadzi się terapię ranibizumabem lub afliberceptem. Program realizowany jest obecnie w 172 ośrodkach w Polsce, m.in. dzięki temu że mógł wyjść poza salę operacyjną w szpitalu i to już było duże ułatwienie dla wielu ośrodków. Obecnie leczenie AMD może być przeprowadzane również poza szpitalem w placówkach dysponujących salą zabiegową. Wprowadzenie Programu Lekowego zwiększyło dostępność pacjentów do leczenia nam, poprawiło przestrzeganie zaleceń i monitorowanie przebiegu choroby. Pacjenci, którzy z jakiś przyczyn nie kwalifikują się do leczenia w PL lub są z niego wyłączeni zgodnie z kryteriami mogą kontynuować leczenie finansowane ze środków publicznych z zastosowaniem bevacizumabu w grupie B84. Obecne standardy opieki nad AMD wymagają regularnych wstrzyknięć do ciała szklistego (IVT) leków anty-VEGF. Każdy z 8 zastrzyków ciągu roku wymaga przyjazdu pacjenta do ośrodka. Potrzeba częstych zastrzyków stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów, a także ich opiekunów i lekarzy. Leczenie na bazie iniekcji doszkliskowych trwa około 2 lata i dłużej i związane jest ze znacznymi kosztami. Wprowadzenie PL dedykowanego pacjentom z wysiękowym AMD niewątpliwie poprawiło dostępność do skutecznej terapii dużej grupie pacjentów. Zakwalifikowanie do PL narzuca pacjentowi rygor zgłaszania się na systematyczne kontrole i zabiegi, a lekarzowi prowadzącemu regularność badania i podawania leku zgodnie z harmonogramem. Z drugiej strony, konieczność monitorowania dużej grupy pacjentów w odstępach jedno- lub dwumiesięcznych oraz podawania iniekcji ściśle według schematu powoduje, że liczba leczonych jest ograniczona możliwościami lokalowymi, sprzętowymi i kadrowymi ośrodka, a także limitem środków przyznanych na PL dla konkretnego świadczeniodawcy.</p> <p>Wskazana jest optymalizacja terapii, uwzględniająca potrzeby chorego, ale też uwarunkowania organizacyjne w ośrodkach prowadzących terapię wysiękowego AMD. Pomimo, że leczeniem objęte są wielotysięczne populacje chorych, należy możliwie w jak największej liczbie przypadków brać pod uwagę indywidualny przebieg schorzenia i potrzeby terapeutyczne.</p>

	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	Istnieje grupa pacjentów, u których nie obserwuje się zadowalającej reakcji na leczenie. Kolejna opcja terapeutyczna zwiększałaby szanse na skuteczną terapię.
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej skorzystać / nie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<u>Mogą bardziej skorzystać:</u> Charakterystyka produktu leczniczego i badania kliniczne rejestracyjne leku HAWK i HARRIER nie wskazują subpopulacji chorych na wysiękowe AMD, u których efekty czynnościowe byłyby istotnie lepsze. Ogólnie, zastosowanie brolucizumabu w populacji z wysiękowym AMD, daje szansę na osiągnięcie dobrych efektów czynnościowych (ale bez istotnych statystycznie różnic w porównaniu z afliberceptem) przy mniejszej liczbie potrzebnych iniekcji. Mniejsza liczba koniecznych iniekcji brolucizumabu pozostaje w związku z istotnie wyższą w porównaniu z innymi lekami redukcją parametrów morfologicznych świadczących o aktywności choroby. <u>Nie skorzystają:</u> Charakterystyka produktu leczniczego Beovu wskazuje, że do czynników ryzyka związanych z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu wysiękowej postaci AMD produktami anty-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie brolucizumabem należy zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki. Zapis ten wskazuje, że subpopulacja wysiękowego AMD z rozległym, wysokim odwarstwieniem nabłonka siatkówki, powinna być leczona brolucizumabem i monitorowania z dużą ostrożnością. Pozostałe zapisy w charakterystyce produktu dotyczące bezpieczeństwa terapii brolucizumabem nie różnią się istotnie w porównaniu z innymi zarejestrowanymi lekami anty-VEGF w terapii wysiękowego AMD.
	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	<u>Mogą bardziej skorzystać:</u> Spełniający kryteria włączenia do PL. Pacjenci z obecnością przewlekłego płynu (lek wykazuje bardzo dobre wyniki w zakresie poprawy parametrów anatomicznych siatkówki). <u>Nie skorzystają:</u> Brak.
	plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	<u>Mogą bardziej skorzystać:</u> Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. agerelated macular degeneration, AMD). Dostępne dane z badań klinicznych brolucizumabu wskazują, że można go rozważyć jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z AMD, ponieważ wykazuje lepsze wyniki anatomiczne przy większej redukcji płynu i może osiągnąć podobne wyniki BCVA z wydłużeniem odstępów podawania iniekcji co 12 tygodni, zmniejszając obciążenie leczeniem. Leczenie może więc obejmować pacjentów wcześniej nie leczonych jak również leczonych innymi dostępnymi preparatami. Brolucizumab może być opcją dla pacjentów, u których utrzymuje się płyn pomimo aktualnie stosowanego leczenia. Wczesne ograniczone dane z rzeczywistej praktyki klinicznej mówią, że brolucizumab był bezpieczny i skuteczny w stabilizowaniu BCVA u pacjentów, którzy przeszli wcześniej leczenie innymi środkami anty-VEGF. Tachyfilaksja to zjawisko, w którym wielokrotne podawanie leku jest związane ze zmniejszoną odpowiedzią terapeutyczną. Wydaje się również, że brolucizumab jest skuteczny w dalszym zmniejszaniu ilości płynu w różnych przedziałach (podsiatkówkowego i sródsiatkówkowego)(SRF / IRF). Również zmniejszenie odwarstwienia nabłonka barwnikowego (PED) odnotowano w około połowie badanych przypadków. Trwające badanie MERLIN dostarczy dodatkowych informacji na temat tych trudnych w leczeniu pacjentów z utrzymującym się płynem. Wysoka rozpuszczalność brolucizumabu pozwala na dostarczenie większej ilości leku w jednej iniekcji doszkliskowej, z możliwością lepszej penetracji tkanek. <u>Nie skorzystają:</u> Przeciwwskazaniem do podania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Sodu cytrynian, Sacharoza , Polisorbat 80). Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których są one podejrzwane. Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki ocznej. Przeciwwskazania pokrywają dla wszystkich leków stosowanych w PL AMD.
	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO	<u>Mogą bardziej skorzystać:</u> Pacjenci z przewlekłym płynem w obrębie siatkówki, biorąc pod uwagę wykazaną w badaniach rejestracyjnych przewagę (superiority) w zakresie poprawy parametrów anatomicznych (redukcji płynu). <u>Nie skorzystają:</u> Brak.

PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne

Dodatkowe uwagi od dr hab. n. med. Małgorzaty Figurskiej w zakresie aktualnie stosowanych technologii medycznych: „Uwagi: w powyższej tabeli nie wpisałam bevacizumabu off label, który jest podawany

poza programem lekowym w B84. Nie wskazałam technologii najtańszej – nie mam takiej wiedzy. Nie wskazałam technologii najskuteczniejszej – w badaniach klinicznych brak jest istotnej różnicy czynnościowej między afliberceptem a ranibizumabem. Występuje natomiast istotna różnica w liczbie iniekcji – dla afliberceptu jest ona niższa. Stąd w praktyce codziennej aflibercept w PL jest częściej stosowanym lekiem.”

Opinia pani Małgorzaty Pacholec, Prezes Retina AMD Polska oraz Dyrektor Instytutu Tyflogicznego PZN:

1. Najbardziej dotkliwe objawy z punktu widzenia chorego.

„Funkcjonalne następstwa utraty widzenia z powodu wysiękowej postaci AMD (wAMD).

Pogorszenie widzenia z powodu wysiękowej postaci AMD skutkuje całkowitą zmianą dotychczasowej jego egzystencji. Chorzy codziennie mierzą się z takimi ograniczeniami jak:

- utrata możliwości czytania, pisanie, wykonywania precyzyjnych czynności,
- trudności w rozpoznawaniu twarzy osób bliskich, znajomych, sąsiadów,
- lęk przed wychodzeniem z domu, upadkiem, zagubieniem w nieznanym przestrzeni,
- częste urazy ciała, poparzenia,
- niemożność prowadzenia samochodu, jazdy rowerem,
- niemożność wykonywania dotychczasowej pracy zawodowej czasem jej utrata
- pogorszenie sytuacji materialnej
- wycofywanie się z kontaktów społecznych, izolacja,
- zależność od pomocy innych osób,

- pogorszenie stanu zdrowia psychicznego: przygnębienie, depresja a nawet myśli samobójcze,

Chorzy, którzy nie są od początku prawidłowo leczeni, bardzo szybko stają się osobami niepełnosprawnymi, zależnymi od pomocy i opieki osób trzecich. Niepełnosprawność ta generuje bardzo duże koszty pośrednie.”

2. Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia.

„Opinia na temat obecnego leczenia wAMD w Polsce.

Na przestrzeni ostatnich pięciu lat poprawił się w zasadniczy sposób dostęp do leczenia tej choroby. Bardzo pozytywnie oceniamy skuteczność leczenia osiąganą dzięki programowi lekowemu, który zapewnia choremu terapię, zgodnie ze standardami uwzględniającymi również monitorowanie jej efektów.

Choć stale zwiększa się liczba leczonych pacjentów w programie lekowym, to ciągle terapia preparatami antyVEGF nie jest niestety dostępna dla wszystkich potrzebujących.

W Polsce liczba placówek prowadzących leczenie wAMD nie jest wystarczająca i nie są one równomiernie rozłożone na terenie kraju. Pacjenci często są zmuszeni dojeżdżać z bardzo odległych miejsc. W tym celu są zmuszeni również do korzystania z pomocy osób widzących, co w wielu sytuacjach stanowi ogromne wyzwanie i problem.”

3. Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

„Niestety obecnie stosowane do leczenia wAMD leki nie są leczeniem przyczynowym a jedynie objawowym. Z tego też względu nie każdy pacjent osiąga satysfakcjonujące efekty w postaci zachowania dobrego widzenia. Dlatego pacjenci wciąż czekają na nowe, skuteczniejsze leki.

Wielką wartością jest fakt, że obecnie w programie są dostępne już dwa preparaty z grupy antyVEGF o odmiennym mechanizmie oddziaływania. Umożliwia to zmianę leku w sytuacji, gdy pacjent wykazuje oporność na jeden z preparatów. Daje to im jeszcze jedną szansę na uratowanie wzroku.

Dopóki nie zostanie opracowany lek przyczynowy w leczeniu wysiękowej postaci AMD jesteśmy za szybkim wprowadzaniem do leczenia w Polsce wszystkich nowych, alternatywnych leków.

Według charakterystyki produktu brolicizumab jest on najmniejszą cząsteczką spośród obecnych leków anty-VEGF. Ze względu na mniejsze rozmiary lepiej może przenikać przez warstwy siatkówki i precyzyjniej redukować gromadzące się płyny w siatkówce.

Nowy lek może zatem dawać większą szansę pacjentom na utrzymanie przez długi czas widzenia.

Warto także podkreślić, że nowy lek może być kolejną szansą dla tych, którzy nie reagują pozytywnie na aktualnie dostępne opcje leczenia. W takiej sytuacji mogliby przejść na terapię brolicizumabem.”

4. Odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.

„Z punktu widzenia pacjenta nowy lek - brolicizumab jest wygodniejszy w procesie długotrwałego leczenia, gdyż może być podawany rzadziej niż obecnie stosowane leki, co szczególnie jest ważne dla pacjentów mieszkających w dużej odległości od placówki medycznej, w której pacjent się leczy.

Pacjenci są zazwyczaj w podeszłym wieku, słabo widzą, czasem cierpią na dodatkowe schorzenia np. narządu ruchu. Bardzo często mają problemy ze znalezieniem osoby towarzyszącej. Rzadziej podawany lek to koszt rozłożony - w czasie w sumie mniejszy.

Oczekiwania pacjentów

Stowarzyszenie Retina AMD Polska przeprowadziło w latach 2015- 2016 audyt leczenia wysiękowej postaci AMD w Polsce. Audyt ten dostarczył nam bardzo dużo informacji, na temat problemów z jakimi borykają się pacjenci i o tym jakie są ich oczekiwania.

Według tych oczekiwań leczenie tego schorzenia powinno być:

- skuteczne czyli zatrzymać rozwój choroby a nawet poprawiać uszkodzone nią widzenie
- bezpłatne, refundowane w całości z Narodowego Funduszu Zdrowia
- efektywne przy jak najrzadszym podawaniu leku w ciągu roku,
- pozbawione zbędnego wyczekiwania w kolejkach na zabieg,
- bez bólu i bez niepożądanych skutków,
- z prostymi i szybkimi procedurami kwalifikacji,
- dostępne czyli blisko miejsca zamieszkania, z dobrym dojazdem do placówki, w warunkach uwzględniających niesprawność pacjentów spowodowaną wiekiem i stanem wzroku,

Reasumując powyższe argumenty uważamy, że nowy lek brolicizumab powinien być kolejnym – trzecim lekiem z grupy anty-VEGF dopuszczonym do leczenia wysiękowej postaci AMD w programie lekowym finansowanym z NFZ, gdyż tylko niewielu chorych stać na prywatne leczenie.

Polscy chorzy powinni mieć taką samą szansę na leczenie nowymi, skuteczniejszymi lekami jak pacjenci w innych krajach Unii Europejskiej.”

5. Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.

„Zdajemy sobie sprawę że nie wszyscy pacjenci z wAMD kwalifikują się do programu lekowego ze względu na ściśle określone kryteria, dlatego koniecznym jest szukanie innych rozwiązań dla tych pacjentów, aby nie pozostawali bez żadnego leczenia, a tym samym byli skazani na ślepotę.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. we wskazaniu: neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3) refundowane są w ramach Programu Lekowego B.70. „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” produkty lecznicze: Eylea (aflibercept) oraz Lucentis (ranibizumab).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Aflibercept	„W ramach dedykowanego programu lekowego (B.70.) możliwe jest leczenie AFL lub RAN. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leki te charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. W warunkach polskich AFL otrzymuje zdecydowana większość (ponad 70%) pacjentów kwalifikujących do programu lekowego, podczas gdy RAN stosowany jest u niespełna 30% chorych. Ponadto zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne III fazy, w których skuteczność i bezpieczeństwo BRO, porównywano w sposób bezpośredni z AFL. Zatem dostępne są najwyższej jakości dowody naukowe umożliwiające porównanie BRO z AFL. W związku z powyższymi AFL będzie stanowił komparator w przedmiotowych analizach HTA.”	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz jest finansowany w Polsce.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Beovu (brolicizumabu, BRO) w terapii wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD). Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Pacjenci z wysiękową (neowaskularną) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia uwzględnionymi w projekcie programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT i angiografii fluoresceinowej lub w badaniu angio-OCT; wiek powyżej 45. roku życia; wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); brak dominującego zaniku geograficznego; brak dominującego wylewu krwi; przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka zdefiniowane, jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna. 	<p>Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w których wyniki uzyskane u pacjentów leczonych różnymi preparatami z rodziny anti-VEGF raportowano łącznie, bez analizy warstwowej dla poszczególnych interwencji, Porównujące różne dawki lub schematy tego samego leku (np. PRN vs TREX). 	<p>Populacja szersza niż wnioskowana z uwagi na istniejące kryteria wyłączenia z programu lekowego</p>
Interwencja	<p>BRO w dawce 6 mg (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe w schemacie zgodnym z projektem programu lekowego.</p> <p>Schemat dawkowania obejmuje fazę początkową, w której BRO podaje się w jednym wstrzyknięciu, co 4 tygodnie (miesiąc) przez trzy kolejne miesiące. Następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia, co 12 tygodni.</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni u pacjentów z aktywnością choroby. Lekarz prowadzący może ponownie wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, uzależniając swoją decyzję od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.</p> <p>Po pierwszych 12 miesiącach leczenia BRO odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.</p> <p>Z uwagi, iż na etapie analizy problemu decyzyjnego w zidentyfikowanych badaniach schemat BRO zakładał stosowanie leku w dawce 6 mg (0,05) w schemacie, w którym po podaniu 3 pierwszych dawek (podawanych w odstępach, co 4 tygodnie), kolejne wstrzyknięcia leku następowały, co 12 lub 8 tygodni, w zależności od oceny aktywności choroby, bez możliwości stosowania bardziej elastycznego schematu</p>		<p>Interwencja zgodna z wnioskowaną.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	po 12 miesiącach terapii, badania te zostały uwzględnione w analizie. Dawkowanie to jest zgodne z zapisami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.		
Komparator	<p>Aflibercet (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (przez 3 kolejne miesiące) następnie, co 2 miesiące. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia AFL odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony lub skrócony (kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych).</p> <p>Schemat dawkowania AFL zgodny z zapisami programu lekowego B.70.: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [3].</p> <p>Z uwagi, iż na etapie analizy problemu decyzyjnego we wszystkich zidentyfikowanych badaniach umożliwiających bezpośrednie porównanie BRO z AFL, schemat dawkowania AFL zakładał sztywne odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami, (co 8 tyg.) oraz mając na uwadze fakt, że wyniki porównania bezpośredniego są najbardziej wiarygodnym źródłem informacji o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych interwencji, do niniejszej analizy włączano również badania, w których schemat dawkowania AFL po 3 kolejnych wstrzyknięciach (w odstępach miesięcznych) podawany był, co 2 miesiące (również po pierwszych 12 miesiącach terapii).</p>		-
Punkty końcowe	<p>Skuteczność (dane zbierane po roku i na koniec okresu obserwacji).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości baseline, o odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter względem baseline, o odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter względem baseline, • odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 12 tygodni (q12w), • średnia liczba dawek leku, • aktywność choroby*, • parametry anatomiczne oka: <ul style="list-style-type: none"> o obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF), o obecność płynu podsiatkówkowego (SRF), o obecność płynu pod nabłonkiem pigmentowym siatkówki (subRPEF) o zmiana grubości centralnej siatkówki, o zmiana wie kości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV), • jakość życia. <p>* W przypadku oceny aktywności choroby uwzględnione zostaną wyniki na zakończenie fazy wstępnej.</p> <p>Bezpieczeństwo (dane zbierane na koniec okresu obserwacji)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem (AE): okulistyczne, nieokulistyczne, • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE): okulistyczne, nieokulistyczne, • utrata z badania z powodu AE, • wybrane okulistyczne zdarzenia niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> o krwotok spojówkowy, zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, męty w ciele szklistym, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma, • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: <ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anty-VEGF: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma urazowa, zapalenie wewnątrzgałkowe (zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała szklistego), odwarstwienie siatkówki, przedarciove 		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego, niedrożność tętnicy siatkówki; o tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe ogółem, o krwotoki nie dotyczące oczu ogółem, • zgon 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące BRO względem AFL. <p>Włączone zostaną także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji, w których dane dotyczące interwencji zestawiono ilościowo (metaanaliza, porównanie pośrednie) oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem komparatora (AFL) w codziennej praktyce klinicznej (dane typu real world data, RWD).</p>		-
Inne kryteria	<p>W analizie uwzględnione zostaną dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań, w tym raporty z badań klinicznych.</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, • badania, w których podano, co najmniej 3 dawki leku (faza nasycająca), • badania, w których wyniki raportowano, po co najmniej 6 mies. 		-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), stronach raportujących wyniki badań klinicznych (FDA, EMA), w tym strony producenta (Novartis). Ostatnią aktualizację wyszukiwania Wnioskodawca przeprowadził 29 kwietnia 2020 roku.

W dniu 12.10.2020 Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania eksperymentalne dla porównania BRO vs AFL opisane w 15 publikacjach (Dugel 2019, Singh 2019, Raport FDA, Raport EMA, ChPL FDA (Beovu), Clinical Trials (NCT02307682), Clinical Trials (NCT02434328), Protokół z badania HAWK, Protokół z badania HARRIER, Przegląd EUnetHTA, Raport FDA, Raport ze strony Novartis, Dugel 2017, NCT01796964). W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego przeprowadzonego przez Agencję dodatkowo włączono publikację Dugel 2020.

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 1 przegląd systematyczny PTJA09 (raport EUnetHTA), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo schematów terapii anty-VEGF w leczeniu wAMD. W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego przeprowadzonego przez Agencję dodatkowo włączono publikację Ye 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HAWK (Dugel 2019, Dugel 2020, Singh 2019, raport FDA, raport EMA 2020, ChPL FDA (Beovu))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alcon Research</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Typ hipotezy: Non-inferiority*</p> <p>Liczba pacjentów: BRO: 360 AFL: 360</p> <p>Interwencje:</p> <p><i>Interwencja badana:</i></p> <p>3 comiesięczne dawki nasycające następnie BRO co 12 tygodniu (q12w) u pacjentów bez aktywności choroby w 16 tyg. lub co 8 tygodni (q8w) w przypadku pacjentów z aktywną chorobą w 16 tygodniu. Pacjenci, którzy byli leczeni w schemacie q8w pozostawali na nim do końca badania. Pacjenci leczeni q12w, mogli przejść na schemat q8w w przypadku stwierdzenia aktywności choroby na wizycie kontrolnej.</p> <p><i>Interwencja kontrolna:</i></p> <p>3 comiesięczne dawki nasycające następnie AFL, co 8 tygodni (q8w)</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA</p> <p>Ogólne ryzyko błędu (RoB2): niskie</p> <p>Okres obserwacji: do 96 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna zgoda na udział w badaniu; 2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu; 3. Aktywne obszary neowaskularyzacji naczyniówkowa (CNV) w następstwie AMD obejmujące pole centralne (obszar okręgu o średnicy 1 mm od dołka środkowego w badaniu obrazowym); 4. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany; 5. IRF i/lub SRF w polu centralnym; 6. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okołogałkowe lub aktywny stan zapalny wewnątrzgałkowy w którymkolwiek z oczu; 2. Zwłóknienie w polu centralnym w oku badanym lub zanik geograficzny; 3. Całkowity obszar zwłóknienia obejmujący $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym; 4. Krwawienie podsiatkówkowe obejmujące dołek środkowy i/lub $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym; 5. Wcześniejsze leczenie za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych; 6. Przebyte lub aktywne zmiany w obrębie badanego oka, które mogłyby zaburzyć przebieg badania; 7. Pęknięcie lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w oku badanym; 8. Obecny lub przebyty (w ciągu ostatnich 4 tyg.) krwotok do ciała szklistego; 9. Operacja chirurgii refrakcyjnej lub inny zabieg na gałce ocznej w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; 10. Przebyty zabieg keratoplastyki lub witrektomii, fotokoagulacji laserowej siatkówki, chirurgiczne lub laserowe leczenie AMD; 11. Niekontrolowana jaska zdefiniowana jako ciśnienie śródgałkowe >25 mmHg w trakcie leczenia lub według oceny badacza; 12. Afakia i/lub brak torebki tylnej soczewki w oku badanym; 13. Leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo do oka przez okres 60 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania; 14. Leczenie kortykosteroidami systemowymi przez okres 30 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania (dopuszczalne stosowanie niskich, stałych dawek ≤ 10 mg prednizolonu lub odpowiednika przez okres 90 dni lub więcej oraz stosowane donosowo, wziewnie lub naskórnice); 15. Wcześniejsza radioterapia w okolicy badanego obszaru; 16. Wcześniejsze leczenie w obrębie drugiego oka z zastosowaniem afl berceptu, bevacizumabu lub pegaptyn bu w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub ranibizumabu w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; 17. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji; 18. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji; 	<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA w 48 tygodniu względem wartości początkowej, <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana BCVA w okresie od 36. Do 48. tygodnia badania względem wartości początkowej; • odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 w 48 tygodniu terapii; • ocena wartości predykcyjnej pierwszego cyklu leczenia BRO w schemacie q12 do utrzymania schematu q12 aż do 48. tygodnia terapii (odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 po 48 tygodniach w grupie, która w pierwszym cyklu otrzymała BRO w schemacie q12) • zmiana BCVA do 96 tygodni leczenia względem wartości początkowej • obecność aktywności choroby w 16. tygodniu • parametry anatomiczne: SRF, IRF, sub-RPEF, CST, obszar CNV • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza VFQ-25 • ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		19. Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni lub 5-krotnego okresu półtrwania badanej interwencji przed rozpoczęciem badania; 20. Systemowa terapia antyangiogenowa w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; 21. Udar lub zawał serca w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; 22. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg w czasie skriningu	
HARRIER (Dugel 2019, Singh 2019, raport FDA, Raport EMA, NCT02307682, NCT02434328) <u>Źródło finansowania:</u> Alcon Research	Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD Liczba ramion: 2 Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak Typ hipotezy: Non-inferiority Liczba pacjentów: BRO: 370 AFL: 369 Interwencje: <i>Interwencja badana:</i> 3 comiesięczne dawki nasycające, następnie, BRO co 12 tygodni (q12w) u pacjentów bez aktywności choroby w 16 tyg. lub co 8 tygodni (q8w) w przypadku pacjentów z aktywną chorobą w 16 tygodniu. Pacjenci, którzy byli leczeni w schemacie q8w pozostawali na nim do końca badania. Pacjenci leczeni q12w, mogli przejść na schemat q8w w przypadku stwierdzenia aktywności choroby na wizycie kontrolnej. <i>Interwencja kontrolna:</i> 3 comiesięczne dawki nasycające, AFL co 8 tygodni (q8w) Podtyp wg AOTMiT: IIA Ogólne ryzyko błędu (RoB2): niskie Okres obserwacji: do 96 tyg.	Kryteria włączenia: 1. Pisemna zgoda na udział w badaniu; 2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu; 3. Aktywne obszary neowaskularyzacji naczyńkowiakowa (CNV) w następstwie AMD obejmujące pole centralne (obszar okręgu o średnicy 1 mm od dołka środkowego w badaniu obrazowym); 4. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany; 5. IRF i/lub SRF w polu centralnym; 6. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS. Kryteria wykluczenia: 1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okołogałkowe lub aktywny stan zapalny wewnątrzgałkowy w którymkolwiek z oczu; 2. Zwłóknienie w polu centralnym w oku badanym lub zanik geograficzny; 3. Całkowity obszar zwłóknienia obejmujący $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym; 4. Krwawienie podsiatkówkowe obejmujące dołek środkowy i/lub $\geq 50\%$ zmiany w oku badanym; 5. Wcześniejsze leczenie za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych; 6. Przebyte lub aktywne zmiany w obrębie badanego oka, które mogłyby zaburzyć przebieg badania; 7. Pęknięcie lub odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w oku badanym; 8. Obecny lub przebyty (w ciągu ostatnich 4 tyg.) krwotok do ciała szklistego; 9. Operacja chirurgii refrakcyjnej lub inny zabieg na gałce ocznej w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; 10. Przebyty zabieg keratoplastyki lub witrektomii, fotokoagulacji laserowej siatkówki, chirurgiczne lub laserowe leczenie AMD; 11. Niekontrolowana jaska zdefiniowana jako ciśnienie śródgałkowe >25 mmHg w trakcie leczenia lub według oceny badacza; 12. Afakia i/lub brak torebki tylnej soczewki w oku badanym; 13. Leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo do oka przez okres 60 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania; 14. Leczenie kortykosteroidami systemowymi przez okres 30 dni lub więcej w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania (dopuszczalne stosowanie niskich, stałych dawek ≤ 10 mg prednizolonu lub odpowiednika przez okres 90 dni lub więcej oraz stosowane donosowo, wziewnie lub naskórnice); 15. Wcześniejsza radioterapia w okolicy badanego obszaru; 16. Wcześniejsze leczenie w obrębie drugiego oka z zastosowaniem afl berceptu, bevacizumabu	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> zmiana BCVA w 48 tygodniu względem wartości początkowej II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BCVA w okresie od 36. Do 48. tygodnia badania względem wartości początkowej; odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 w 48 tygodniu terapii; ocena wartości predykcyjnej pierwszego cyklu leczenia BRO w schemacie q12 do utrzymania schematu q12 aż do 48. tygodnia terapii (odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie q12 po 48 tygodniach w grupie, która w pierwszym cyklu otrzymała BRO w schemacie q12) zmiana BCVA do 96 tygodni leczenia względem wartości początkowej obecność aktywności choroby w 16. tygodniu parametry anatomiczne: SRF, IRF, sub-RPEF, CST, obszar CNV ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza VFQ-25 ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>lub pegaptyn bu w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub ranibizumabu w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</p> <p>17. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji;</p> <p>18. Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji;</p> <p>19. Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni lub 5-krotnego okresu półtrwania badanej interwencji przed rozpoczęciem badania;</p> <p>20. Systemowa terapia antyangiogenna w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;</p> <p>21. Udar lub zawał serca w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</p> <p>22. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg w czasie skriningu.</p>	
<p>OSPREY (Dugel 2017, NCT01796964, C-12-006, Jousen 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alcon Research</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy II z podwójnym zaślepieniem zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO i AFL w leczeniu wysiękowej postaci AMD</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Typ hipotezy: Non-inferiority</p> <p>Liczba pacjentów: BRO: 44 AFL: 45</p> <p>Interwencje:</p> <p><i>Interwencja badana:</i></p> <p>3 comiesięczne dawki nasycające BRO lub AFL (w zależności od przydzielonej interwencji), następnie BRO – 3 dawki q8w, później q12w,</p> <p><i>Interwencja kontrolna:</i></p> <p>3 comiesięczne dawki nasycające, AFL co 8 tygodni (q8w)</p> <p>Od 40. tygodnia badania na wizycie kontrolnej, na której nie planowano iniekcji, zaślepiiony lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to konieczne (po potwierdzeniu ze sponsorem). Podobnie w przypadku podania iniekcji pozorowanej, lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to medycznie uzasadnione.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA</p> <p>Ogólne ryzyko błędu (RoB2): niskie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna zgoda na udział w badaniu; 2. Wiek ≥ 50 lat podczas skriningu; 3. Nieleczone, aktywne obszary CNV w następstwie AMD; 4. Zmiany poddołkowe i okołodołkowe, w przypadku zmian okołodołkowych wysięk musi obejmować centrum dołka; 5. Obszar CNV (w tym klasycznej i ukrytej) obejmujący $>50\%$ zmiany; 6. Centralna część dołka nie objęta zwłóknieniem lub atrofią; 7. Krwotok podsiatkówkowy (jeśli obecny) stanowi $\leq 50\%$ powierzchni zmiany i nie obejmuje obszaru dołka; 8. BCVA: 78–23 litery w skali ETDRS; 9. Wysięk widoczny w angiografii fluoresceinowej i IRF, SRF lub sub-RPEF w spektralnej OCT dna oka; 10. BCVA w drugim oku (niebadanym) ≥ 20 w skali ETDRS (20/400 w skali Snellena). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infekcje wewnątrzgałkowe lub okołogałkowe lub aktywny stan zapalny oka (dotyczy obu oczu); 2. Wcześniejsze leczenie wAMD za pomocą zarejestrowanych preparatów lub terapii eksperymentalnych innych niż suplementacja witaminowa (dotyczy oka badanego); 3. Przebyte lub aktywne choroby plamki żółtej lub siatkówki, inne niż wAMD (dotyczy oka badanego); 4. Inne współistniejące stany w obrębie badanego oka, które w opinii badacza mogą wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w trakcie badania w celu zapobiegania lub leczenia utraty wzroku lub które mogą ograniczać uzyskanie poprawy ostrości wzroku za pomocą badanego produktu; 5. Pęknięcie lub surowicze odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki pod dołkiem środkowym; 6. Obecne krwawienie do ciała szklistego lub regmatogenne odwarstwienie siatkówki w wywiadzie; 7. Niekontrolowana jaskra (ciśnienie wewnątrzgałkowe >25 mmHg, stosowane leki lub zgodnie z oceną badacza); 8. Choroba oka, która w opinii badacza może wpływać na ostrość widzenia (dotyczy oka badanego); 9. Przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie badanego oka (keratoplastyka, witrektomia, 	<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA w 12. tygodniu względem wartości początkowej <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA w 16. tygodniu względem wartości początkowej • zmiana w czasie BCVA względem wartości początkowej • obecność SRF i IRF na podstawie badania spektralnej OCT • ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: do 56 tyg.	<p>fotokoagulacja panretinalna, zabiegi na siatkówce lub inne zabiegowe leczenie AMD lub operacja zaćmy, laserowa korekcja wzroku w okresie 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania);</p> <p>10. Miejscowe leczenie kortykosteroidami w obrębie badanego oka w okresie 90 dni przed skringiem;</p> <p>11. Miejscowe stosowanie kortykosteroidów do oka przez ≥ 30 dni w okresie 90 dni przed skringiem oraz pacjenci w trakcie lub planujący rozpoczęcie ≥ 30 dniowej terapii pokrywającej się z czasem trwania badania;</p> <p>12. Wcześniejsza radioterapia badanego obszaru;</p> <p>13. Stan zdrowia, który w opinii badacza uniemożliwia odbycie zaplanowanych wizyt kontrolnych, ukończenie badania lub bezpieczne podawanie produktu;</p> <p>14. Odchylenia od normy w badaniach diagnostycznych, które zdaniem badacza uniemożliwiają przystąpienie do badania;</p> <p>15. Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników stosowanych interwencji;</p> <p>16. Kobiety w wieku rozrodczym: w okresie laktacji, planujące zajście w ciążę lub nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji określonych w protokole;</p> <p>17. Udział w badaniu innych leków lub urządzeń w okresie określonym w protokole.</p>	

* Non-inferiority dla I rz. punktu końcowego; w przypadku wykazania non-inferiority dodatkowa analiza (potwierdzająca) testująca przewagę (superiority) BRO nad AFL w odniesieniu do zmniejszenia CST, SRF i/lub IRF, aktywności choroby w 16. tyg.

Charakterystyka badanych punktów końcowych

Tabela 12. Definicje punktów końcowych [na podstawie AK Wnioskodawcy]

Punkt końcowy	HAWK / HARRIER	OSPREY
Zmiana BCVA	Średnia zmiana liczby liter odczytanych w skali ETDRS względem wartości <i>baseline</i> dla oka badanego. W przypadku, gdy ostrość wzroku była oceniana z odległości 4 m, BCVA była równa liczbie odczytanych liter plus 30, natomiast jeśli z odległości 1 m (u osób z ograniczonym widzeniem), BCVA była równa liczbie odczytanych liter. Zwiększenie liczby liter w stosunku do <i>baseline</i> oznacza poprawę ostrości wzroku.	
Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter	Poprawa o ≥ 15 liter odczytanych w skali ETDRS w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Oceniane dla oka badanego, analiza LOCF.	bd
Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter	Pogorszenie o ≥ 15 liter odczytanych w skali ETDRS w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Oceniane dla oka badanego, analiza LOCF.	bd
Grubość siatkówki	Średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST) w stosunku do wartości <i>baseline</i> w badaniu OCT. CST zdefiniowane jako grubość siatkówki w obszarze o średnicy 1 mm od dołka środkowego. Redukcja grubości CST oznacza poprawę.	Średnia zmiana grubości w polu centralnym (CST) w stosunku do wartości <i>baseline</i> . Redukcja grubości CST oznacza poprawę.
Obecność SRF i/lub IRF	Odsetek pacjentów z obecnością SRF i/lub IRF w badaniu SD-OCT. IRF zdefiniowany był jako hiporefleksyjna przestrzeń w obrębie siatkówki, bez uwzględnienia hiperrefleksyjnej granicy odpowiadającej zewnętrznym tubulacjom siatkówki. SRF zdefiniowany jako hiporefleksyjna przestrzeń ograniczona wewnątrz warstwą fotoreceptorów i zewnątrz przez nabłonek barwnikowy siatkówki.	Odsetek pacjentów z obecnością SRF i/lub IRF w badaniu SD-OCT.
Wielkość CNV	Średnia zmiana CNV (obszar nowych naczyń krwionośnych w warstwie naczyniówki siatkówki) w badaniu angiografii fluoresceinowej w stosunku do wartości <i>baseline</i> .	bd
Jakość życia	Średnia zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza NEI VFQ-25 w stosunku do wartości <i>baseline</i> .	bd

Punkt końcowy	HAWK / HARRIER	OSPREY
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane raportowane jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEA, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>) i zaistniałe w trakcie leczenia zmiany w parametrach okulistycznych i nieokulistycznych. Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze słownikiem MedDRA.	Zdarzenia niepożądane raportowane jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEA, ang. <i>treatment emergent adverse events</i>). Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie ze słownikiem MedDRA.
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Jakiegokolwiek zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zgodnie z MedDRA v 20.1	bd

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane (Risk of Bias version 2), ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań HAWK, HARRIER, OSPREY wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK Wnioskodawcy

Kategorie	HAWK	HARRIER	OSPREY
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie	Niskie	Niskie

HAWK (NCT02307682) i HARRIER (NCT02434328) to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa BRO względem AFL w leczeniu pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF. Kryteria kwalifikacji do badań przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”. W pracy HAWK w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1:1 pacjenci zostali przydzieleni do jednego z trzech ramion badania (1) BRO 3 mg q12w/q8w, (2) BRO 6 mg q12w/q8w, (3) AFL 2 mg q8w. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla zarejestrowanej dawki BRO, tj. 6 mg q12w/q8w. Natomiast w badaniu HARRIER pacjenci zostali przydzieleni w sposób losowy (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup: (1) BRO 6 mg q12w/q8w, (2) AFL 2 mg q8w. Badano tylko jedno oko chorego. Początkowo wszystkim uczestnikom badania podawano 3 dawki nasycające BRO lub AFL w iniekcji doszkliskowej w odstępie 4-tygodniowym zgodnie z przypisaną interwencją. Następnie BRO stosowano, co 12 lub co 8 tygodni (q12w/q8w). Po zakończeniu fazy nasycenia, w celu oceny zasadności stosowania BRO w schemacie q12w dokonano oceny aktywności choroby w 16. i 20. tygodniu terapii. W przypadku pacjentów, u których nie obserwowano tej aktywności kolejna iniekcja podawana była, co 12 tyg. (q12w), a przy stwierdzonej aktywności, BRO podawany był częściej, tj. w schemacie q8w. Pacjenci, u których podjęto decyzję o stosowaniu schematu q8w pozostawali na nim do końca badania. W badaniu HAWK kolejne oceny aktywności choroby następowały podczas każdej wizyty, na której podawana była iniekcja BRO w schemacie q12w. Z kolei w pracy HARRIER aktywność choroby była oceniana dodatkowo po 8 tygodniach od podania BRO q12w. AFL był podawany w sztywnym schemacie q8w przez cały okres badania. Na każdej z tych wizyt pacjenci mogli być zakwalifikowani do częstszego podawania leku w przypadku wykrycia aktywności choroby. W obu badaniach kod randomizacji został wygenerowany komputerowo, a ukrycie kodu alokacji było zachowane. Badanie opisano, jako podwójnie zaślepienie (zaślepienie uczestników badania, osób oceniających efekty leczenia, personelu sponsora, analityków danych). Zaślepieniu nie podlegała osoba wykonująca iniekcję doszkliskową. W celu zachowania jednakowych odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku i tym samym utrzymania zaślepienia, od 16. tygodnia podawano iniekcję pozorowaną. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach była zmiana BCVA w 48. tygodniu terapii względem wartości początkowej.

Dodatkowo oceniano także inne parametry funkcjonalne i anatomiczne oraz bezpieczeństwo podawanych iniekcji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (noninferiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W celu wykazania noninferiority, dolna granica przedziału ufności w odniesieniu do zmiany BCVA (95% CI) musiała być większa niż -4 litery. Dodatkowo, w badaniu HAWK, w przypadku wykazania noninferiority, zakładano przeprowadzenie analizy ukierunkowanej na wykazanie przewagi (superiority) BRO nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym (CST), obecności IRF i/lub SRF oraz aktywności choroby w 16. tygodniu. Analizę pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W analizie stosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, last observation carried forward). Dokonano również dodatkowych analiz w populacji per-protocol stanowiącej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których nie zanotowano większych odstępstw od protokołu w trakcie badania, które w ocenie badacza mogłyby wpływać na ocenę skuteczności w 48. tygodniu badania. Do badań zrandomizowano odpowiednio 1082 pacjentów w badaniu HAWK oraz 743 pacjentów w badaniu HARRIER. Populacje obu badań były porównywalne pod kątem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 96 tygodni, pierwszorzędowy punkt końcowy analizowany był po 48 tygodniach terapii. Dodatkowo pacjenci z badania HAWK (z ośrodków ze Stanów Zjednoczonych) mogli uczestniczyć w 24-tygodniowej przedłużonej podwójnie zaślepionej fazie badania, której celem było zebranie danych o bezpieczeństwie i skuteczności BRO w dawce 6 mg przeznaczonego do komercjalizacji. Pacjenci stosujący AFL w podstawowej fazie badania kontynuowali terapię AFL, z kolei chorzy otrzymujący BRO w dawce 3 lub 6 mg kontynuowali dalsze leczenie w dawce 6 mg. W badaniu uczestniczyło 45 pacjentów z grupy otrzymującej BRO 6 mg w podstawowej fazie badania oraz 62 pacjentów z grupy BRO 3 mg i 43 leczonych AFL. Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) w badaniach, oceniono, jako niskie we wszystkich analizowanych domenach [źródło: AK Wnioskodawcy]

Należy zwrócić uwagę, że w raporcie PTJA09 dla badań HAWK i HARRIER odnotowano „niejasne ryzyko błędu systematycznego” w przypadku niektórych aspektów związanych z punktami końcowymi w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa. Raport EUnetHTA jest zgodny, co do ogólnego niskiego ryzyka błędu tych badań.

OSPREY (NCT01796964) to badanie II fazy zaprojektowane, jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO w dawce 6 mg względem AFL w dawce 2 mg u pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF. Kryteria kwalifikacji do badań przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”. W wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1 pacjenci zostali przydzieleni do odpowiednich ramion badania: (1) BRO 6 mg q8/q12w, (2) AFL 2 mg q8w. Badaniu podlegało tylko jedno oko chorego. Wszyscy uczestnicy badania otrzymali początkowo 3 dawki nasycające BRO lub AFL w odstępach 4-tygodniowych zgodnie z przydzieloną interwencją. Następnie w grupie AFL iniekcje wykonywano co 8 tygodni przez cały okres badania, natomiast w grupie stosującej BRO pacjenci otrzymali 3 iniekcje co 8 tygodni (q8w), następnie co 12 tygodni (q12w), przy czym w protokole badania przewidziano pewne odstępstwa. Kod randomizacji został wygenerowany komputerowo przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi, tym samym ukrycie kodu alokacji było zachowane. Badanie opisano, jako podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali uczestnicy badania, osoby oceniające efekty leczenia, personel sponsora, analitycy danych. Z uwagi, iż od 40. tygodnia występowały różnice w długości przerw pomiędzy kolejnymi iniekcjami w zależności od zastosowanego schematu (q12w/q8w vs q8w), aby zachować jednakowe odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i tym samym zachować zaślepienie, podawano iniekcję pozorowaną. Mimo zaplanowanego sztywnego terminarza podawania leków, w protokole przewidziano pewne odstępstwa - na wizycie kontrolnej, na której nie planowano iniekcji, zaślepienie lekarz mógł podjąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to konieczne (po potwierdzeniu ze sponsorem). Podobnie w przypadku podania iniekcji pozorowanej, lekarz mógł pojąć decyzję o podaniu aktywnego leczenia, jeśli w jego opinii było to medycznie uzasadnione. Z tego względu, od 40. tygodnia badania, osoba wykonująca iniekcję doszkliskową i jednocześnie dokonująca oceny bezpieczeństwa po iniekcji mogła być świadoma tego, który z leków był podawany. Ocena skuteczności (BCVA) była dokonywana przez zaślepieniego badacza przez cały okres badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana BCVA względem wartości początkowej oceniana w 12. tygodniu terapii. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana BCVA względem wartości początkowej w 16. tygodniu. Ocena w 12. i 16. tygodniu dotyczyła schematu podawania BRO q8w. Dodatkowo oceniano także inne parametry funkcjonalne i anatomiczne oraz bezpieczeństwo podawanych iniekcji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że BRO jest nie gorszy niż AFL (noninferiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego. Margines dla hipotezy *noninferiority* wyniósł -5 liter dla dolnego marginesu 95%CI (test jednostronny przy $\alpha = 0,1$). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji uwzględniającej wszystkich pacjentów,

którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były wartości początkowe BCVA i ≥ 1 wynik w trakcie terapii (mITT). Brakujące dane imputowano metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward). Ocenę skuteczności BRO w schemacie q12w (po zmianie schematu podawania BRO – wydłużeniu odstępu z q8w na q12w) przeprowadzono u pacjentów, dla których dostępne były dane w 32., 44. i 56. tygodniu badania. Do badania zrandomizowano 90 pacjentów, jednak jeden z pacjentów z grupy AFL nie otrzymał leczenia, w związku z czym wyniki analizowano w odniesieniu do 89 pacjentów. Dodatkowo, z uwagi, iż jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy BRO, w skutek pomyłki, otrzymywał AFL przez cały okres badania wyniki analizowano dla 44 pacjentów w grupie BRO i 45 w grupie AFL, co zgodne jest metodologicznie z założeniami analizy *non-inferiority*. Populacje w obu grupach badania były porównywalne pod kątem charakterystyki wyjściowej pacjentów odnoszącej się do parametrów funkcjonalnych i anatomicznych. Okres obserwacji wynosił 56 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego (wg Cochrane) w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach [źródło: AK Wnioskodawcy].

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników Wnioskodawca korzystał z MS Excel 2010 i programu do metaanaliz Sophie v. 1.5.0. i programu do odczytywania danych z wykresu (CurveSnap v. 1.1). W porównaniach bezpośrednich wyniki o charakterze dychotomicznym przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. W przypadku punktów ciągłych Wnioskodawca przedstawiał średnie wartości ocenianych parametrów po roku obserwacji oraz na koniec okresu obserwacji względem wartości wyjściowej. Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05. Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych [źródło: AK Wnioskodawcy].

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Zidentyfikowane badania przeprowadzone zostały w populacji odbiegającej nieco od tej zdefiniowanej na potrzeby refundacji. W szczególności rozbieżności dotyczą zakresu ostrości wzroku pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego populacja refundacyjna obejmuje pacjentów z BCVA mieszczącą się w zakresie 0,2–0,8 według tablicy Snellena, co odpowiada 50-80 literom w skali ETDRS. Z kolei do badań dla BRO kwalifikowali się pacjenci z BCVA mieszczącym się w zakresie 23–78 liter. Jednak charakterystyka wyjściowa głównych badań (HAWK i HARRIER) wskazuje, że większość pacjentów (około 70%) miało BCVA wynoszącą >55 liter, średnio około 60 liter. Dodatkowo wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyjściowej BCVA wynoszącej ≤55, 56–71 oraz ≥71 liter wskazują na zbliżone wyniki skuteczności niezależnie od wyodrębnionej podgrupy (p dla interakcji: 0,45). Z dużym prawdopodobieństwem można, więc wnioskować, że zaprezentowane wskaźniki skuteczności uzyskane w populacji ogólnej będą dotyczyć również subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.
2. W zakwalifikowanych pracach AFL podawany był w stałych, 8-tygodniowych, odstępach pomiędzy iniekcjami, pomimo że program lekowy po roku terapii dopuszcza stosowanie AFL w schemacie PRN, a więc w zależności od aktywności choroby, stąd istnieje obawa, że przedstawione porównanie nie przekłada się w sposób bezpośredni na praktykę kliniczną. Analizując ten problem głębiej należy jednak zwrócić uwagę, że zastosowany w badaniu schemat dawkowania AFL wybrany był na podstawie dawkowania uwzględnionego w charakterystyce produktu leczniczego obowiązującej w chwili rozpoczęcia badań HAWK i HARRIER (schemat sztywny). W tym kontekście, szczególnego znaczenia nabiera fakt, iż wyniki badań HAWK i HARRIER po 16. tygodniu, a więc w czasie, gdy schemat dawkowania BRO i AFL był identyczny, wskazały na przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do aktywności choroby oraz poprawy parametrów anatomicznych. Wyniki te utrzymywały się przez cały okres obserwacji. Można, więc przypuszczać, że w przypadku zastosowania AFL w schemacie jak w programie lekowym, różnice te mogą się pogłębić natomiast utrudnione jest wnioskowanie dotyczące obciążenia leczeniem.
3. Część wyników nie została opublikowana w pełnym tekście i z tego powodu przedstawiono dane z innych źródeł, w tym raportów FDA, EMA, ChPL. Należy mieć jednak na uwadze, iż są to dane, które zostały użyte w procesie rejestracji leków przez agencje regulatorowe i w związku z powyższym cechują się wysoką wiarygodnością.
4. Badania obejmują wyłącznie populację pacjentów wcześniej nieleczonych. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu nie ma jednak przeciwwskazań, aby BRO stosować u pacjentów już wcześniej poddanych terapii anty-VEGF. Analogiczna sytuacja (brak badań rejestracyjnych w populacji wcześniej leczonych) dotyczyła także preparatów Eylea oraz Lucentis.

5. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
6. Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W obu badaniach HAWK i HARRIER, badane oko każdego pacjenta musiało być wcześniej nieleczone jakimikolwiek lekami anti-VEGF. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa brolucizumabu, jako leczenia drugiego lub trzeciego rzutu. Wskazanie terapeutyczne dla brolucizumabu i wnioskowany program lekowy nie ma ograniczeń w zakresie wcześniejszych terapii anti-VEGF;
- W badaniach HAWK i HARRIER czas trwania leczenia i czas obserwacji wynosił do 96 tygodni. Dlatego długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo brolucizumabu nie są znane. W praktyce klinicznej czas trwania leczenia często przekracza 2 lata [PTJA09];
- Brolucizumab porównywano tylko z afliberceptem 2 mg w ustalonej dawce, co 8 tyg., a nie z innymi schematami dawkowania (np. pro re nata [PRN] lub leczyć i rozszerzać [TREX]) powszechnie stosowanymi w praktyce klinicznej. Ponieważ schematy dawkowania brolucizumabu i afliberceptu były różne w badaniach HAWK i HARRIER, projekt badania nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących obciążenia leczeniem (częstotliwości wstrzyknięć) między tymi dwoma schematami. Konieczne byłyby dalsze badania obejmujące porównywalne schematy leczenia [PTJA09].
- W badaniach HAWK i HARRIER w przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej, w grupie leczonej brolucizumabem, w której zmieniono leczenie z q12w na q8w w oparciu o ocenę aktywności choroby, nie było możliwości powrotu do leczenia q12w. W konsekwencji prawdopodobieństwo pozostania na schemacie q12w w 96 tyg. terapii może być niedoszacowane [Dougel 2020].
- Wszystkie badania RCT włączone do analizy zostały zaprojektowane w celu wykazania, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (analiza non-inferiority, z marginesem wynoszącym -4 litery dla dolnej granicy 95%CI w badaniach HAWK/HARRIER i -5 liter w OSPREY), dodatkowo w badaniu HAWK w przypadku wykazania non-inferiority założono przeprowadzenie analizy testującej przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych oceniających parametry anatomiczne oka.
Biorąc pod uwagę wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego badań należy mieć na uwadze, iż wyniki metaanalizy, w zakresie skuteczności, wskazują, że u istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych BRO występuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL po 16 tygodniach leczenia. Punkty końcowe, gdzie BRO uzyskał przewagę nad AFL to także: obecność płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego, obecność płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki oraz zmniejszenie obrzęku siatkówki wyrażonego znamiennej statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują natomiast na istotne statystycznie częstsze występowanie AE związane z lekiem, SAE ogółem oraz niektórych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u pacjentów leczonych BRO w stosunku do pacjentów leczonych AFL.
- Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anti-VEGF w przypadku pacjentów z chorobą obejmującą oboje oczu. Zgodnie z ChPL Beovu: „Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolucizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to pacjenci powyżej 45. roku życia z wysiękową (neowaskularną) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związaną z wiekiem.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 3 badań RCT – HAWK (III faza), HARRIER (III faza) i OSPREY (II faza). Są to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRO względem AFL u pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anti-VEGF.

W pierwszej kolejności Wnioskodawca korzystał z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności.

Dodatkowo odnaleziono 2 opracowania wtórne (PTJA09, Ye 2020), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo schematów terapii anti-VEGF w leczeniu wAMD.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- ostrość wzroku:
 - zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości baseline,
 - odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 15 liter względem baseline,
 - odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter względem baseline,
- odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 12 tygodni (q12w),
- średnia liczba dawek leku,
- aktywność choroby,
- parametry anatomiczne oka:
 - obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF),
 - obecność płynu podsiatkówkowego (SRF),
 - obecność płynu pod nabłonkiem pigmentowym siatkówki (subRPEF)
 - zmiana grubości centralnej siatkówki,
 - zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV),
- jakość życia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania BRO vs AFL w zakresie średniej zmiany BCVA, średniej liczby iniekcji leku, średniej zmiany CST i średniej zmiany wielkości CNV.

Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej dla porównania w zakresie średniej zmiany BCVA, średniej liczby iniekcji leku, średniej zmiany CST i średniej zmiany wielkości CNV [na podstawie AK Wnioskodawcy]

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	p/Th ^b [I ² % (p)]
		Nb	Średnia	Nk	Średnia	MD/WMD/LSMD [95% CI]	
ŚREDNIA ZMIANA BCVA [LICZBA PRZECZYTANYCH LITER NA TABLICY ETDRS] WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH DLA PORÓWNIANIA BRO VS AFL – POPULACJA OGÓLNA							
<i>Analiza mITT</i>							
48 tygodni	3	774	-	774	-	WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]	0% (0,93)
36–48 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = -0,69 [-1,92; 0,53]	0% (0,34)
56 tygodni	1	44	SE= 4,9 (2,70)	45	SE= 7,3 (2,00)	MD = -2,40 [-8,98; 4,18]	bd
96 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]	0% (0,47)

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL	p/Th ^b [I ² % (p)]
		Nb	Średnia	Nk	Średnia	MD/WMD/LSMD [95% CI]	
Analiza per-protocol (LOCF) dla I rzędowego punktu końcowego							
48 tygodni	2	679	-	653	-	WMD = -0,55 [-1,89; 0,78]	0% (0,66)
ŚREDNIA LICZBA INIEKCJI LEKU DLA PORÓWNIANIA BRO VS AFL							
48 tygodni	2	730	6,2	729	6,7	WMD=-0,5	bd
96 tygodni	2	730	10,5 (2,6)	729	11,7 (2,8)	WMD=-1,20 [-1,48; -0,92] ^a	bd
ŚREDNIA ZMIANA CST [μm] WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH DLA PORÓWNIANIA BRO VS AFL							
48 tygodni	3	774	-	774	-	WMD = -39,23 [-52,06; -26,39]	16% , p=0,30
56 tygodni	1	44	-196,8 (20,4)	45	-180,4 (18,1)	MD = -16,4 [-69,91; 37,11]	bd
96 tygodni	2	730	-	729	-	WMD = -28,34 [-44,30; -12,38]	0% , p=0,46
ŚREDNIA ZMIANA WIELKOŚCI CNV [mm²] WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ DLA PORÓWNIANIA BRO VS AFL							
48 tygodni	2	730	-	728	-	WMD=-0,13 [-0,82; 0,55]	69% , p=0,07
96 tygodni	2	730	-	728	-	WMD=-0,18 [-0,96; 0,60]	75% , p=0,04

^aObliczenia Wnioskodawcy

^bW przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podana przez autorów badania

Zgodnie z powyższą tabelą, metaanaliza wyników wykazała, że terapia BRO pozwala na uzyskanie nie gorszej **poprawy BCVA** (mierzonej liczbą dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS) w stosunku do AFL. Wyniki po zastosowaniu obu terapii były zbliżone zarówno po pierwszym roku (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i po dłuższym 2-letnim okresie obserwacji (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach była **średnia zmiana BCVA** w okresie 36–48. tygodni w stosunku do wartości wyjściowej. Uzyskany wynik metaanalizy dla porównania BRO i AFL był zbliżony do wyniku dla pierwszorzędowego punktu końcowego, potwierdzając tym samym stwierdzenie, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do poprawy BCVA. Analiza warstwowa wykazała, że obserwowana zależność była zachowana we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u pacjentów w wieku <75 lat i ≥75 lat oraz ze średnią wyjściową BCVA ≤55, 55–71 i ≥71 liter. Wyniki fazy przedłużonej do badania HAWK wskazują, że BRO w dodatkowej 24-tygodniowej obserwacji przyczynia się do nieznacznej poprawy BCVA w stosunku do wartości obserwowanej na początku fazy przedłużonej badania.

W pierwszym roku terapii pacjentom leczonym BRO podano średnio 6,2 iniekcji leku, a w przypadku AFL 6,7 iniekcji. Metaanaliza wyników wykazała, że po 2 latach terapii **średnia liczba iniekcji** doszklistkowych była istotnie statystycznie niższa w przypadku podania BRO niż AFL (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że **grubość siatkówki w polu centralnym (CST)**, była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych BRO w stosunku do chorych otrzymujących AFL, co zgodne jest z celem terapeutycznym. Różnica ta była istotna statystycznie zarówno w krótszym, 48-tygodniowym (WMD = -39,23 μm [-52,06; -26,39]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -28,34 μm [-44,30; -12,38]).

Analiza **zmiany grubości siatkówki w czasie** (Wykres 14 w AK Wnioskodawcy) uwidacznia znaczne fluktuacje grubości w przypadku stosowania terapii AFL zależne od czasu podania leku, w przypadku BRO zmiana jest stabilna, a wahnięcia niewielkie, potwierdzając tym samym dłuższy czas działania preparatu. Redukcja CST w grupie otrzymującej BRO została zachowana w dodatkowym 24-tygodniowym okresie obserwacji w przedłużonej fazie badania HAWK i wynosiła -24,6 μm względem wartości z początku fazy przedłużonej.

Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do **wielkości zmiany CNV** zarówno w krótszym, 48-tygodniowym (WMD = -0,13 mm² [-0,82; 0,55]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -0,18 mm² [-0,96; 0,60]).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AK dla porównania BRO vs AFL w zakresie poprawy / pogorszenia BCVA o ≥15 liter względem wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia, odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF lub sub-RPEF.

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BRO vs AFL w zakresie poprawy / pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter względem wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z aktywnością choroby po 16 tygodniach leczenia, odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF lub sub-RPEF

Okres obserwacji	N badań	BRO		AFL		BRO vs AFL		
		n/N	%	n/N	%	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Th# [I ² % (p)]
POPRAWA BCVA O ≥ 15 LITER								
48 tygodni	2	229/730	31,4	201/729	27,6	1,14 [0,84; 1,54]	RD=0,04 [-0,05; 0,13]	72% (0,06)
96 tygodni	2	231/730	31,6	213/729	29,2	1,08 [0,80; 1,47]	RD=0,02 [-0,07; 0,12]	74% (0,05)
POGORSZENIE BCVA O ≥ 15 LITER								
48 tygodni	2	37/730	5,1	38/729	5,2	0,97 [0,63; 1,52]	RD=-0,003 [-0,03; 0,02]	0% (0,39)
96 tygodni	2	55/730	7,5	55/729	7,5	1,00 [0,70; 1,43]	RD=-0,0003 [-0,03; 0,03]	0% (0,69)
ODSETEK PACJENTÓW Z AKTYWNOŚCIĄ CHOROBY PO 16 TYGODNIACH LECZENIA								
16 tygodni	2	170/730	23,3	243/729	33,3	0,70 [0,59; 0,83]	10 [7; 19]	0%, (0,93)
ODSETEK PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ IRF, SRF LUB SUB-RPEF								
<i>IRF i/lub SRF</i>								
48 tygodni	3	224/774	28,9	350/774	45,2	0,64 [0,56; 0,73]	NNT = 7 [5; 9]	0%, p=0,49
56 tygodni	1	29/44	65 ^a	30/45	66 ^a	0,99 [0,74; 1,33]	RD=-0,01 [-0,20; 0,19]	bd
96 tygodni	2	177/730	24,2	274/729	37,6	0,65 [0,55; 0,76]	NNT = 8 [6; 12]	0%, p=0,98
<i>SRF</i>								
48 tygodni	3	124/774	16,0	246/774	31,8	0,50 [0,41; 0,61]	NNT = 7 [5; 9]	0%, p=0,71
56 tygodni	1	10/44	22 ^b	11/45	24 ^a	0,93 [0,44; 1,97]	RD=-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
96 tygodni	2	95/730	13,0	189/729	25,9	0,50 [0,40; 0,63]	NNT = 8 [7; 12]	0%, p=0,76
<i>IRF</i>								
48 tygodni	3	132/774	17,1	146/774	18,9	0,90 [0,73; 1,11]	RD=-0,02 [-0,05; 0,02]	0%, p=0,63
56 tygodni	1	26/44	58,0 ^a	21/45	46,0 ^a	1,27 [0,85; 1,88]	RD=0,12 [-0,08; 0,33]	bd
96 tygodni	2	94/730	12,9	110/729	15,1	0,85 [0,66; 1,10]	RD=-0,02 [-0,05; 0,02]	36%, p=0,21
<i>Sub-RPEF</i>								
48 tygodni	2	97/730	13,3	159/729	21,8	0,61 [0,48; 0,77]	NNT = 12 [9; 22]	0%, p=0,80
96 tygodni	2	101/730	13,8	135/729	18,5	0,75 [0,59; 0,94]	NNT = 23 [13; 132]	0%, p=0,85

[#] W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podana przez autorów badania

^a Wartość wyznaczona na podstawie wykresu

Zgodnie z powyższą tabelą, **odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę BCVA o ≥ 15 liter**, nie różnił się w sposób istotny statystycznie w grupie stosującej BRO w stosunku do grupy AFL, zarówno po krótszej 48-tygodniowej obserwacji (RR = 1,14 [0,84; 1,54]), jak i w dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 1,08 [0,80; 1,47]). Podobnie **odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter** był zbliżony w obu analizowanych grupach (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio dla 48-i 96-tygodniowego okresu obserwacji).

Ocena punktu końcowego dotyczącego **aktywności choroby** zaplanowana była w 16. tygodniu badania, tj. na zakończenie fazy wstępnej (8 tyg. po otrzymaniu ostatniej z 3 dawek nasycających). Aktywność choroby w 16. tygodniu oceniana była przez lekarza podlegającego zaślepieniu, a zdefiniowana była jako (1) pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter w stosunku do wartości wyjściowej; (2) pogorszenie BCVA o ≥ 3 litery i zwiększenie CST o ≥ 75 μ m w stosunku do 12. tygodnia obserwacji; (3) pogorszenie BCVA o ≥ 5 liter związane z aktywnością wAMD

w stosunku do 12. tygodnia obserwacji; (4) wystąpienie nowych lub pogorszenie obecnych cyst śródsiatkówkowych lub IRF w stosunku do 12. tygodnia obserwacji. Metaanaliza wyników wykazała, że istotnie mniej pacjentów leczonych BRO wykazuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL w 16. tygodniu obserwacji (RR = 0,70 [0,59; 0,83]; NNT = 10 [7; 19]).

Metaanaliza wyników wskazuje, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zmniejszenia ryzyka **obecności płynu w obrębie siatkówki (IRF i/lub SRF)** w leczonym oku, do czego dąży się podczas terapii wAMD. Zależność ta obserwowana była zarówno w krótszym, 48-tygodniowym (RR = 0,64 [0,56; 0,73]), jak i dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 0,65 [0,55; 0,76]). Analiza wyników uwzględniająca szczegółową lokalizację płynu wskazuje, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnej statystycznie, 50-procentowej redukcji ryzyka obecności SRF niezależnie od długości okresu obserwacji (RR = 0,50 [0,41; 0,61] i RR = 0,50 [0,40; 0,63], odpowiednio po 48 i 96 tygodniach obserwacji). Z kolei w przypadku IRF nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Ponadto metaanaliza wyników wykazała, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego, 39-procentowego zmniejszenia ryzyka **wystąpienia sub-RPEF** po 48 tygodniach terapii (RR = 0,61 [0,48; 0,77]) oraz 25-procentowego zmniejszenia ryzyka po 96 tygodniach obserwacji (RR = 0,75 [0,59; 0,94]).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki AK dla porównania BRO vs AFL w zakresie zmiany, jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 względem wartości wyjściowych (wynik złożony).

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania BRO vs AFL w zakresie zmiany, jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 względem wartości wyjściowych (wynik złożony)

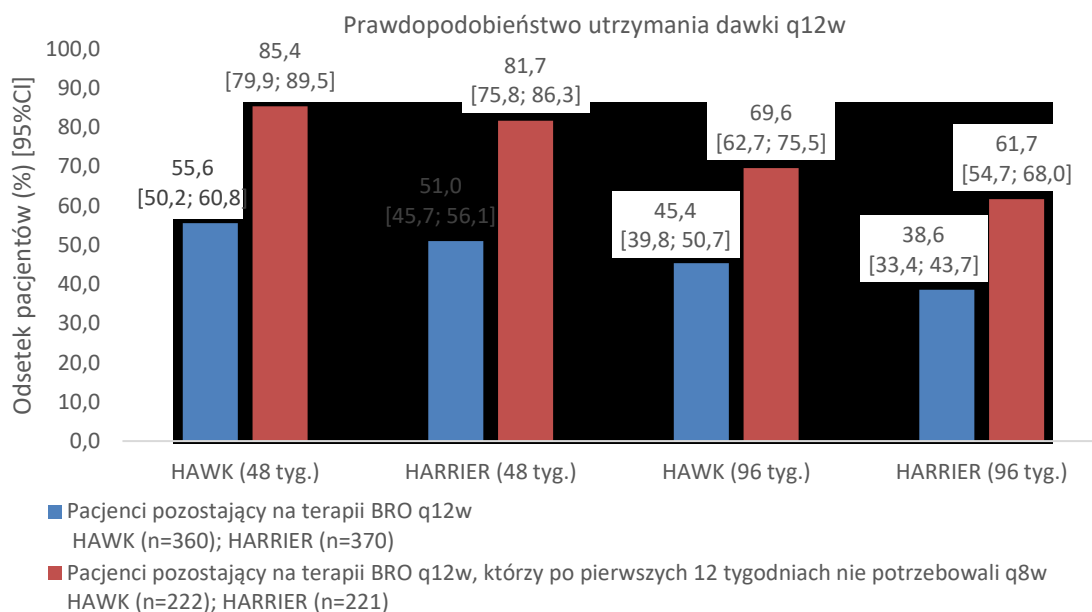
Badanie	OB [tyg]	BRO		AFL		BRO vs AFL	
		N	Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	LSMD / MD [95% CI]	p
HAWK (Clinical Trials)	48	324	4,1 (12,58)	317	4,5 (10,64)	LSMD = -0,26 [-1,9; 1,4]	bd
HARRIER (Clinical Trials)		347	4,8 ^a (11,57)	346	3,6 ^a (11,88)	MD = 1,20 [-0,55; 2,95] ^b	bd
HAWK (Clinical Trials)	96	301	3,8 (13,50)	296	2,8 (13,28)	LSMD = 1,05 [-0,9; 3,0]	bd
HARRIER (Clinical Trials)		338	3,8 ^a (14,06)	329	2,6 ^a (13,11)	MD = 1,20 [-0,86; 3,26] ^b	bd

a) Wartość średnia;

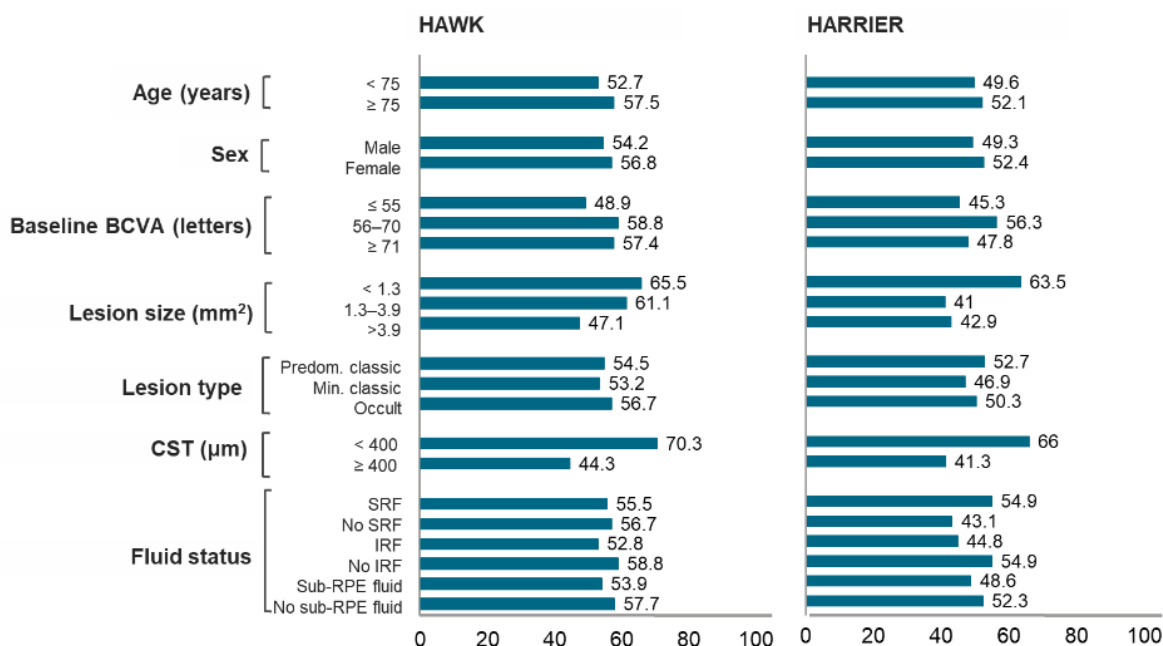
b) Obliczenia własne

Zgodnie z powyższymi wynikami, jakość życia mierzona była w badaniach przy pomocy kwestionariusza NEI VFQ-25. Wyniki obu badań (HAWK i HARRIER) wskazują na porównywalną jakość życia pacjentów leczonych BRO i AFL. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL zarówno po 48 tygodniach (HAWK: LSMD = -0,26 [-1,9; 1,4] i HARRIER: MD = 1,20 [-0,55; 2,95]), jak i 96 tygodniach obserwacji (HAWK: LSMD = 1,05 [-0,9; 3,0] i HARRIER: MD = 1,20 [-0,86; 3,26]).

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające odsetki pacjentów pozostających na terapii BRO q12w, w tym wartości w poszczególnych podgrupach (estymacje na podstawie krzywej Kaplana-Meiera).



Rysunek 2. Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w (estymacje na podstawie krzywej Kaplana-Meiera)



Rysunek 3. Odsetek pacjentów pozostających na terapii BRO q12w do 48 tyg. w poszczególnych podgrupach (estymacje na podstawie krzywej Kaplana-Meiera)

Jak wynika z powyższych wykresów, po pierwszym roku terapii prawdopodobieństwo pozostania (estymacja Kaplana-Meiera) w dłuższym, 12-tygodniowym, schemacie dawkowania wynosiło 56% i 51% odpowiednio w badaniu HAWK i HARRIER. W 2-letnim okresie obserwacji prawdopodobieństwo pozostania na terapii BRO q12w wynosiło odpowiednio 45,4% i 38,6%. Ponadto – spośród pacjentów, u których po pierwszych 3 miesiącach nie było konieczne zastosowanie BRO w schemacie q8w – prawdopodobieństwo pozostania na dłuższym, 12-tygodniowym schemacie dawkowania po 1. roku terapii wynosiło ponad 80% a po dwóch latach ponad 60%. Wyniki te należy analizować biorąc pod uwagę, że protokół badawczy konserwatywnie nie zezwalał na powrót do schematu dawkowania q12w jeżeli pacjent, w przypadku wykrycia aktywności choroby, przeszedł na q8w. Ponowne wydłużenie czasu do następnego podania nie było możliwe nawet, jeśli stan pacjenta z zastosowaniem częstszych podań uległ stabilizacji i/lub poprawie. Pozwala to sądzić, że w rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie schematu q12w, może być wyższy, gdyż częstość podawania uzależniona będzie od faktycznej

potrzeby. Wyniki analizy warstwowej wskazują, że utrzymanie reżimu q12w w 1. roku terapii nie zależy od charakterystyki wyjściowej pacjentów, niemniej jednak u chorych z niższą wyjściową CST (<400 μm) oraz niewielką rozległością zmiany CNV (<1,3 mm) obserwowano numerycznie największy odsetek pacjentów przyjmujących stale iniekcje kwartalne.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- Utrata z badania z powodu AE,
- AE związane z leczeniem,
- AE związane z procedurą podania leku,
- AE związane z lekiem,
- Zgony.

W poniższej tabeli przedstawiono wynik analizy bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM							
AE ogółem	96	2	655/730 (89,7)	653/729 (89,6)	1,00 [0,97; 1,04]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
SAE ogółem	56	1	11/44 (25,0)	9/45 (20,0)	1,25 [0,57; 2,72]	0,05 [-0,12; 0,22]	bd
	96	2	174/730 (23,8)	203/729 (27,8)	0,86 [0,72; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0%, p=0,74
Utrata z badania z powodu AE	56	1	2/44 (4,5)	1/45 (2,2)	2,05 [0,19; 21,75]	0,02 [-0,05; 0,10]	bd
	96	2	32/730 (4,4)	22/729 (3,0)	1,45 [0,85; 2,48]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE OKULISTYCZNE							
AE ogółem	96	2	390/730 (53,4)	372/729 (51,0)	1,05 [0,95; 1,15]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
AE związane z leczeniem	96	2	169/730 (23,2)	161/729 (22,1)	1,05 [0,87; 1,27]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
AE związane z procedurą podania leku	96	2	138/730 (18,9)	136/729 (18,7)	1,01 [0,82; 1,25]	0,00 [-0,04; 0,04]	bd
AE związane z lekiem	96	2	54/730 (7,4)	35/729 (4,8)	1,54 [1,02; 2,33]	NNH = 38 [19; 694]	bd
SAE ogółem	96	2	25/730 (3,4)	11/729 (1,5)	2,27 [1,13; 4,58]	NNH = 52 [28; 305]	bd
Utrata z badania z powodu AE	96	2	21/730 (2,9)	16/729 (2,2)	1,31 [0,69; 2,49]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL			
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]	
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE NIEOKULISTYCZNE								
AE ogółem	96	2	565/730 (77,4)	569/729 (78,1)	0,99 [0,94; 1,05]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd	
AE związane z leczeniem	96	2	12/730 (1,7)	12/729 (1,7)	1,00 [0,45; 2,21]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd	
AE związane z lekiem	96	2	6/730 (0,8)	4/729 (0,5)	1,50 [0,42; 5,29]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	
SAE ogółem	96	2	153/730 (21,0)	194/729 (26,6)	0,79 [0,65; 0,95]	NNT = 18 [10; 78]	bd	
ZGONY								
Ogółem	56	1	1/44 (2,3)	0/45 (0)	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	
	96	2	12/730 (1,6)	19/729 (2,6)	0,63 [0,31; 1,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	
WYBRANE SZCZEGÓŁOWE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE								
Krwotok spojówkowy	AE	56	1	5/44 (11,4)	7/45 (15,6)	0,73 [0,25; 2,13]	-0,04 [-0,18; 0,10]	bd
		96	2	46/730 (6,3)	51/729 (7,0)	0,90 [0,61; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia	AE	56	1	4/44 (9,1) ^b	4/45 (8,9)	1,02 [0,27; 3,84]	0,002 [-0,12; 0,12]	bd
		96	2	53/730 (7,3)	54/729 (7,4)	0,98 [0,68; 1,41]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	3/729 (0,4)	0,67 [0,11; 3,97]	-0,001 [-0,01; 0,005]	bd
Zmniejszona ostrość widzenia (skumulowane podobne terminy) ^c	AE	96	2	77/730 (10,5)	83/729 (11,4)	0,93 [0,69; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Ból oka	AE	96	2	30/730 (4,1)	40/729 (5,5)	0,75 [0,47; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Odlączenie ciała szklanego	AE	56	1	3/44 (6,8)	3/45 (6,7)	1,02 [0,22; 4,80]	0,002 [-0,10; 0,11]	bd
		96	2	29/730 (4,0)	24/729 (3,3)	1,21 [0,71; 2,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Krwotok w obrębie siatkówki	AE	96	2	30/730 (4,1)	23/729 (3,2)	1,30 [0,76; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Męty w ciele szklanym	AE	56	1	5/44 (11,4) ^c	4/45 (8,9)	1,28 [0,37; 4,45]	0,02 [-0,10; 0,15]	bd
		96	2	37/730 (5,1)	21/729 (2,9)	1,76 [1,04; 2,98]	NNH = 45 [23; 536]	bd
Podrażnienie oka	AE	96	2	13/730 (1,8)	12/729 (1,6)	1,08 [0,50; 2,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Uczucie obecności ciała obcego w oku	AE	56	1	0/44 (0)	3/45 (6,7)	0,15 [0,01; 2,75]	-0,07 [-0,15; 0,02]	bd

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL			
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]	
		96	2	5/730 (0,7)	13/729 (1,8)	0,38 [0,14; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,0003]	bd
Nasilone łzawienie	AE	96	2	7/730 (1,0)	8/729 (1,1)	0,87 [0,32; 2,40]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie powiek	AE	96	2	25/730 (3,4)	17/729 (2,3)	1,47 [0,80; 2,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Suchość oka	AE	96	2	28/730 (3,8)	37/729 (5,1)	0,76 [0,47; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaćma	AE	56	1	1/44 (2,3)	3/45 (6,7)	0,34 [0,04; 3,15]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd
		96	2	31/730 (4,2)	56/729 (7,7)	0,55 [0,36; 0,85]	NNT = 32 [19; 109]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	1/729 (0,1) ^d	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd
Zaćma (skumulowane podobne terminy) ^e	AE	96	2	44/730 (6,0)	72/729 (9,9)	0,61 [0,43; 0,88]	NNT = 30 [17; 109]	bd
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego ^f	AE	96	2	26/730 (3,6) ^f	30/729 (4,1) ^f	0,87 [0,52; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE SPECJALNEGO ZAINTERESOWANIA								
<i>Zdarzenia niepożądane okulistyczne (w oku badanych) potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anty-VEGF</i>								
Ogółem	AE	96	2	105/730 (14,4)	86/729 (11,8)	1,22 [0,93; 1,59]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Zapalenie wewnątrzgałkowe ogółem (intraocular inflammation)	AE	56	1	Bd ^g	Bd ^g	-	-	-
		96	2	32/730 (4,4)	6/729 (0,8)	5,33 [2,24; 12,66]	NNH = 28 [19; 51]	bd
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis)	AE	96	2	5/730 (0,7)	1/729 (0,1)	4,99 [0,58; 42,63]	0,01 [-0,001; 0,01]	bd
	SAE	96	2	4/730 (0,5)	1/729 (0,1)	3,99 [0,45; 35,65]	0,004 [-0,002; 0,01]	bd
Zapalenie błony naczyniowej oka	AE	96	2	11/730 (1,5)	1/729 (0,1)	10,98 [1,42; 84,87]	NNH = 73 [43; 224]	bd
	SAE	96	2	7/730 (1,0)	0/729 (0)	14,98 [0,86; 261,79]	0,01 [0,002; 0,02]	bd
Zapalenie tęczówki	AE	56	1	1/44 (2,3) ^h	0/45 (0) ^h	3,07 [0,13; 73,31]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
		96	2	9/730 (1,2)	2/729 (0,3)	4,49 [0,97; 20,73]	0,01 [0,001; 0,02]	bd
Zapalenie ciała szklistego	AE	96	2	3/730 (0,4)	3/729 (0,4)	1,00 [0,20; 4,93]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	AE	96	2	28/730 (3,8) ⁱ	33/729 (4,5) ⁱ	0,85 [0,52; 1,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

Punkt końcowy	OB ^a [tyg.]	N badań	BRO	AFL	BRO vs AFL			
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD / NNT / NNH [95%CI]	p/Th ^a [I ² % (p)]	
Przedarcie nabłonka barwnikowego	AE	96	2	20/730 (2,7) ^j	8/729 (1,1) ^j	2,50 [1,11; 5,63]	NNH = 60 [32; 421]	bd
	ZL	96	2	8/730 (1,1)	7/729 (1,0)	1,14 [0,42; 3,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	0/729 (0)	4,99 [0,24; 103,82]	0,003 [-0,002; 0,01]	bd
Odwartwienie siatkówki	AE	96	2	12/730 (1,6)	7/729 (1,0)	1,71 [0,68; 4,32]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
	SAE	96	2	2/730 (0,3)	2/729 (0,3)	1,00 [0,14; 7,07]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Przedarcie siatkówki	SAE	96	2	2/730 (0,3)	1/729 (0,1)	2,00 [0,18; 21,98]	0,001 [-0,003; 0,01]	bd
Zaćma pourazowa	AE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
	SAE	96	2	1/730 (0,1)	0/729 (0)	3,00 [0,12; 73,42]	0,001 [-0,002; 0,01]	bd
Niedrożność tętnicy siatkówki	AE	96	2	6/730 (0,8)	1/729 (0,1)	5,99 [0,72; 49,65]	0,01 [-0,0002; 0,01]	bd
	SAE	96	2	0/730 (0)	1/729 (0,1)	0,33 [0,01; 8,16]	0,00 [-0,001; 0,01]	bd
Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe								
Ogółem	AE	96	2	33/730 (4,5)	34/729 (4,7)	0,97 [0,61; 1,55]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
W oku badanym	AE	96	2	9/730 (1,2)	3/729 (0,4)	3,00 [0,81; 11,02]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Nieokulistyczne	AE	96	2	22/730 (3,0)	30/729 (4,1)	0,73 [0,43; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Krwotoki nietoczące oczu								
Ogółem	AE	96	2	52/730 (7,1)	57/729 (7,8)	0,91 [0,63; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd

Wyniki po 56 tyg. pochodzą z badania OSPREY, po 96 tyg. z badań HAWK/HARRIER

ZL – zdarzenie niepożądane uznane za związane z lekiem.

a) W przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności, w przypadku badania pierwotnego wartość p podaną przez autorów badania

b) Jedno zdarzenie uznano za zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem.

c) Punkt końcowy obejmuje zdarzenia zmniejszenia ostrości widzenia, niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia.

d) Raportowane jako zaćma podtorebkowa.

e) Raportowane jako zaćma lub zmętnienie soczewki.

f) W tabeli 8.5-1 na str.97 raportu FDA raportowano nieco odmienne wyniki BRO: 28/730 (3,8%), AFL: 33/729 (4,5%); brak wyjaśnienia wspomnianej niecisłości, niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

g) W badaniu OSPREY raportowano zapalenie oka związane z leczeniem (eye inflammation) występujące z częstością: 1/44 (2,3) w ramieniu BRO; 0/45 w ramieniu AFL; RR = 3,07 [0,13; 73,31]; RD = 0,02 [-0,04; 0,08].

h) Raportowane jako zapalenie tętnicy (iridocyclitis) związane z leczeniem.

i) W tabeli 8.4.4-1 na str.91 raportu FDA raportowano nieco odmienne wyniki BRO: 26/730 (3,6%), AFL: 30/729 (4,1%); brak wyjaśnienia wspomnianej niecisłości niemniej różnica w wyniku nie wpływa na wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie dla tego punktu końcowego.

j) W raporcie EMA, na str. 96 podano inne wartości dla tego punktu końcowego, tj. 0,5% dla BRO i 1,2% dla AFL, z kolei wartości podane na str. 113 (tabela 22.) raportu są tożsame z wynikami z raportu FDA; nie jest do końca jasne, które wartości należy uznać za prawidłowe, niemniej uznano wynik z Raportu FDA za bardziej prawdopodobny, gdyż występuje częściej w analizach.

Metaanaliza wyników nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do ryzyka wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem**, zarówno o charakterze okulistycznym, jak i nieokulistycznym. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększał natomiast ryzyko ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]), przy zmniejszonym ryzyku

wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]). **Okulistyczne zdarzenia niepożądane** uznane przez badacza za związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. Spośród nich większość stanowiły **zdarzenia związane z procedurą podania leku**. Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do **nieokulistycznych zdarzeń** uznanych przez badacza za związane z leczeniem, jak i związanych z lekiem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do **ryzyka zgonu**. W analizie uwzględniono najczęściej występujące okulistyczne zdarzenia niepożądane, które wybrano na podstawie informacji zawartych w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego (dla zarejestrowanych inhibitorów VEGF, tj. BRO, AFL, ranibizumab (RAN)) – raportowane, jako okulistyczne zdarzenia niepożądane występujące bardzo często. Spośród analizowanych zdarzeń niepożądanych, w dłuższym 96-tygodniowym okresie obserwacji, najczęściej raportowano (z częstością $\geq 5\%$ przynajmniej w jednym z ramion): krwotok spojówkowy, zmniejszoną ostrość widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, suchość oka, zaćmę. Wyniki analizy wskazują, że BRO w porównaniu z AFL przyczynia się do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia mętów w ciele szklistym w 96-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 1,76 [1,04; 2,98]). Jednocześnie terapia BRO w porównaniu z AFL związana jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaćmy (RR = 0,55 [0,36; 0,85]) oraz zaćmy lub zmętnienia soczewki (RR = 0,61 [0,43; 0,88]). Do **zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania** należą zdarzenia okulistyczne, które mogą wystąpić po doszkliskowym podaniu anty-VEGF (zapalenie wewnątrzgałkowe, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zaćma urazowa, niedrożność tętnicy siatkówki) oraz zdarzenia o charakterze układowym związane z ryzykiem nieselektywnej inhibicji VEGF, takie jak tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, czy krwotoki niedotyczące oczu. Skumulowane wyniki badań HAWK i HARRIER wskazują, że z terapią BRO w porównaniu z AFL związane jest zwiększone ryzyko zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem (RR = 5,33 [2,24; 12,66]), w tym ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka (RR = 10,98 [1,42; 84,87]). Należy jednak dodać, że zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badań, większość zdarzeń miało charakter łagodny do umiarkowanego i poddawało się leczeniu miejscowymi kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi. Innym zdarzeniem raportowanym u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych BRO było przedarcie nabłonka barwnikowego (RR = 2,50 [1,11; 5,63]), niemniej zdarzenia uznane przez badacza za związane z lekiem raportowano z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach. **Zdarzenia o charakterze ciężkim** raportowano bardzo rzadko bez istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych ogółem, okulistycznych, nieokulistycznych, jak i krwotoków niedotyczących oczu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Baumal 2020 – rzeczywista praktyka kliniczna

Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego (opis serii przypadków), uwzględniający niekonsekwentną grupę pacjentów, u których wystąpiło zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe po podaniu BRO w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. W badaniu przeprowadzono analizę danych 12 pacjentów (15 oczu), w tym danych demograficznych, badań oftalmologicznych i obrazowych siatkówki. Średni wiek pacjentów wynosił 77,6 roku, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię innymi inhibitorami VEGF. U 9 chorych terapia BRO została zainicjowana z uwagi na przetrwałą obecność IRF i/lub SRF, u pozostałych 3 ze względu na potencjalnie zwiększony czas trwania efektu leczenia BRO. Zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe diagnozowano średnio po 30,3 dniach po iniekcji BRO. Średnia ostrość wzroku przed terapią BRO wynosiła logMAR 0,426 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/53), a w chwili zdiagnozowania zapalenia naczyń siatkówki była istotnie statystycznie gorsza logMAR 0,981 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/191) ($p = 0,008$). Poszczególne przypadki różniły się ciężkością objawów, w najcięższych przypadkach obserwowano okluzję większych tętnic nerwu wzrokowego lub rozgałęzień w pobliżu dołka. U pacjentów zastosowano leczenie różnymi kombinacjami kortykosteroidów (ogólnoustrojowych, doszkliskowych, miejscowych), w przypadku dwóch oczu zastosowano witrektomię bez poprawy widzenia. Po średnio 25 dniach obserwacji, średnia ostrość wzroku uległa poprawie i wynosiła logMAR 0,833 (ekwiwalent Snellen 20/136), niemniej wartość ta była gorsza od średniej ostrości wzroku przed zastosowaniem leczenia ($p = 0,033$).

Opracowania wtórne

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych, które spełniały predefiniowane kryteria selekcji do niniejszego przeglądu.

Tabela 18. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Zakres	Szczegóły	
	PTJA09	
Metodyka	<p>Populacja docelowa: wAMD Przeszukane bazy (data): analiza opierała się głównie na danych i analizach zawartych w dokumentacji opracowanej przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby rejestracji leku, kompletność dowodów naukowych została zweryfikowana przez analityków opracowujących analizę (ostatnie przeszukanie przeprowadzono w czerwcu 2019 r.); dodatkowo przeszukano EMBASE, MEDLINE, Medline-in-Process, The Cochrane Library w celu odnalezienia doniesień dla BVC (pierwotne przeszukanie: sierpień 2018; aktualizacja: czerwiec 2019) Metodyka badań włączonych: RCT i badania z wynikami fazy przedłużonej do RCT, przeglądy systematyczne i metaanalizy sieciowe (dla BVC) Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR II: wysoka jakość</p>	
Oceniane interwencje	BRO vs: AFL, RAN, BVC	
Liczba badań / pacjentów	2 RCT (porównanie bezpośrednie z AFL) 38 RCT (metaanaliza sieciowa uwzględniająca BRO, AFL i RAN) 35 przeglądów/metaanaliz dla BVC	
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA • Parametry anatomiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grubość siatkówki (CST) ○ Obszar neowaskularyzacji ○ SRF ○ IRF ○ Sub-RPEF ○ grubość warstwy neurosensorycznej siatkówki • Jakość życia związana ze wzrokiem • Jakość życia związana ze zdrowiem • Częstość dawkowania BRO 	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE • AE stopnia ≥ 3 • Zgon • AE specjalnego zainteresowania • Zaprzestanie terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ Z jakiegokolwiek przyczyny ○ Z powodu AE

Zakres	Szczegóły
Wnioski	<p>Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że BRO jest nie mniej skuteczny od AFL w odniesieniu do poprawy funkcji wzrokowych ocenianych jako zmiana BCVA względem wartości wyjściowych. AFL w badaniach bezpośrednio porównujących BRO i AFL stosowany był w sztywnym schemacie dawkowania q8w (brak porównania ze stosowanymi w praktyce bardziej elastycznymi schematami). Niemniej wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie BRO przyczynia się do uzyskania zbliżonych efektów zdrowotnych odnoszących się do zmiany BCVA w porównaniu z AFL stosowanym w różnych schematach dawkowania, również w bardziej elastycznych TREX czy PRN. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istnienie pewnych korzyści (różnice istotne statystycznie) ze stosowania BRO, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie odsetka pacjentów z utratą wzroku o co najmniej 15 liter po roku terapii w stosunku do 1z7 analizowanych schematów dawkowania RAN; • zwiększenie odsetka pacjentów z poprawą ostrości wzroku o co najmniej 15 liter po roku terapii w stosunku do 2 na 7 analizowanych schematów dawkowania RAN, • zwiększenie średniej zmiany CST po roku terapii w stosunku do 4 z 4 schematów dawkowania RAN i 2 z 2 schematów dawkowania AFL; • zwiększenie średniej zmiany CST po 2 latach terapii w stosunku do 3 z 4 schematów dawkowania RAN i 2 z 3 schematów AFL. <p>Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na zwiększoną częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego i niedrożności w obrębie tętnicy siatkówki u pacjentów leczonych BRO w porównaniu z AFL. Dane z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na wystąpienie nowych, wcześniej nie obserwowanych zdarzeń w badaniach dla innych inhibitorów VEGF. Wyniki porównania pośredniego BRO i RAN wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do zmiany BCVA oraz większości pozostałych analizowanych punktów końcowych. Relatywna skuteczność i bezpieczeństwo BRO i BCV są nieznane, gdyż brak badań bezpośrednio je porównujących, a porównanie pośrednie nie zostało formalnie przeprowadzone.</p>
Ye 2020 (wyszukiwanie aktualizacyjne Agencji)	
Metodyka	<p>Populacja docelowa: Dorośli (≥ 50 lat) uprzednio nieleczeni z pierwotnym rozpoznaniem wAMD, u których wyjściowa wartość BCVA była ogólnie oceniana lepiej niż 20/500 (równoważnik Snellena) przy użyciu wykresów ostrości wzroku ETDRS.</p> <p>Przeszukane bazy (data): przeszukano PubMed Central, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ISRCTN, ICTRP i ClinicalTrials.gov od momentu powstania bazy danych do 1 kwietnia 2019 bez ograniczeń językowych.</p> <p>Metodyka badań włączonych: opublikowane lub niepublikowane RCT z grupami równoległymi lub crossover. Wykluczono abstrakty konferencyjne, artykuły redakcyjne, recenzje, metaanalizy, opisy przypadków lub serie przypadków.</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: wysoka jakość</p>
Oceniane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Pegaptanib co 6 tygodni, • ranibizumab co miesiąc, ranibizumab kwartalnie, • ranibizumab PRN*, • ranibizumab schemat treat-and-extend, • bewacyzumab miesięcznie, • bewacyzumab PRN, • bewacyzumab schemat treat-and-extend, • aflibercept miesięcznie, • aflibercept co dwa miesiące, • aflibercept schemat treat-and-extend, • conbercept comiesięczne, • conbercept kwartalnie, • conbercept PRN, • brolucizumab co dwa miesiące, • brolucizumab kwartalnie, • monoterapia fotodynamiczna werteoporfiną (PDT). <p>Nie było ograniczeń dotyczących dawkowania różnych leków, tj. dawki 0,3 mg i 0,5 mg ranibizumabu zostały połączone w jedną grupę, a także połączone dawki 0,5 mg i 2,0 mg afliberceptu. Przebieg każdego badania powinien trwać dłużej niż 12 miesięcy. Wszystkie leki anti-VEGF były akredytowane przez FDA lub przeszły badania III fazy. Wykluczono badania, w których stosowano jakiegokolwiek inne badane leki, które nie zostały włączone do badań klinicznych III fazy, lub którym towarzyszyły steroidy w czasie badań przesiewowych, lub które zastąpiono pierwotny schemat anti-VEGF podczas obserwacji.</p>
Liczba badań / pacjentów	29 prób klinicznych z 13 596 uczestnikami

Zakres	Szczegóły
Punkty końcowe	<p>Odsetek pacjentów, którzy zyskali 15 (trzy linie ETDRS lub 0,3 logMAR) lub więcej liter, oraz występowanie tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ATC) od punktu początkowego do 12 miesiąca, stanowiły główne punkty końcowe oceny skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Zdarzenia ATC obejmowały niezakończony zgonem zawały mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udary mózgu lub zgon z przyczyn naczyniowych, w tym śmierć z nieznaną przyczyną, ze względu na fakt, że większość zgonów pacjentów wysokiego ryzyka ma prawdopodobną przyczynę naczyniową.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa: występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z okiem (SOAE), takie jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki i krwotok ciała szklistego, od wizyty początkowej do 12 miesięcy.</p> <p>Ostatnim punktem czasowym do oceny wspomnianych wyników był 54 tydzień od rozpoczęcia leczenia.</p>
Wnioski	<p>Zgodnie z wynikami badania HAWK i HARRIER kwartalne zastosowanie brolucizumabu było znacznie bardziej skuteczne niż iniekcja pozorowana, ze względny priorytetem dla pierwszorzędnego wyniku skuteczności ustępując tyko schematowi leczenia treat-and-extend ranibizumabu. Jako pojedynczy fragment łańcucha przeciwciała (scFv), waga cząsteczkowa brolucizumabu wynosi 26 kDa, czyli daleko mniej niż ranibizumabu (48 kDa) lub bewacyzumabu (149 kDa). Niższa masa cząsteczkowa, towarzyszy wyższemu gradientowi stężeń między ciałem szklistym a siatkówką, zwiększając dystrybucję leku do miejsca docelowego, w wyniku, czego kontrola zmian jest skuteczniejsza. Mimo to występowanie zdarzeń związanych z tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową było wysokie w przypadku brolucizumabu podawanego kwartalnie, co sugeruje, że dłuższy odstęp między wstrzyknięciami byłby odpowiedni, i ograniczyłby niekorzystne skutki przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności. Ponadto doświadczenie kliniczne z brolucizumabem było potencjalnie ograniczone do krótkich bezpośrednich porównań z innymi lekami anti-VEGF. Potrzebnych jest więcej wielośrodkowych RCT, aby dostarczyć bardziej bezpośrednich dowodów. Odnośnie zmiany BCVA zarówno w schemacie dwumiesięcznym, jak i kwartalnym, brolucizumab oceniono również znacznie wyżej niż iniekcję pozorowaną.</p> <p>Niniejsza metaanaliza sieciowa dostarcza istotnych dowodów na kliniczne zastosowanie schematów leczenia anti-VEGF w przypadku wAMD. Schemat treat-and-extend ranibizumabu i afliberceptu są preferowanymi schematami leczenia anti-VEGF w wAMD. Schemat leczenia treat-and-extend bewacyzumabem wymaga więcej bezpośrednich porównań z innymi schematami lub pozorowaną iniekcją w przypadku zaawansowanego zastosowania. Schemat treat-and-extend okazał się najbardziej skuteczny w przypadku wszystkich leków anti-VEGF objętych metaanalizą sieciową. Pegaptan b co 6 tygodni i conbercept kwartalnie nie są w stanie zapewnić poprawy BCVA wymaganej u pacjentów z nAMD.</p>

*pro re nata (PRN) składa się głównie z trzech kolejnych comiesięcznych wstrzyknięć z kolejnymi comiesięcznymi wizytami, przy czym ponowne leczenie nie jest stosowane do czasu wykrycia aktywności choroby.

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

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Beovu):

- Najczęstsze działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień), obniżenie ostrości wzroku, krwotok siatkówkowy, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie tęczówki, odłączenie ciała szklistego, przedarcie siatkówki, zaćma, wylew spojówkowy, męty w ciele szklistym, ból oka, wzrost ciśnienia śródgałkowego, zapalenie spojówek, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, niewyraźne widzenie, otarcie rogówki, punkcikowate zapalenie rogówki.

Nie stwierdzono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało pogorszenie ostrości wzroku (7,3%), zaćma (7,0%), wylew spojówkowy (6,3%) i męty w ciele szklistym (5,1%). Do najcięższych działań niepożądanych należały: ślepota (0,8%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,7%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) oraz odwarstwienie siatkówki (0,7%).

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Beovu:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i / lub niedrożność naczyń siatkówki.

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej i odwarstwienia siatkówki. Podczas każdego podania produktu Beovu należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Podczas stosowania produktu Beovu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki zwykle w przebiegu zapalenia śródgałkowego. U pacjentów, u których wystąpią takie zdarzenia, należy przerwać leczenie produktem Beovu i niezwłocznie zastosować leczenie. Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować wystąpienie wyżej wymienionych zdarzeń.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego po podaniu inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), w tym brolicizumabu. Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niekontrolowaną jaskrą (nie wstrzykiwać produktu Beovu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). Musi być monitorowane zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie nerwu wzrokowego, oraz wdrożone odpowiednie postępowanie dotyczące ciśnienia śródgałkowego i ukrwienia nerwu wzrokowego.

Leczenie obojga oczu

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolicizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu.

Immunogenność

Ze względu na to, że brolicizumab jest białkiem terapeutycznym, ma on potencjalne działanie immunogenne. Należy pouczyć pacjentów, by informowali swojego lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich objawów, jak ból oka lub zwiększone uczucie dyskomfortu, pogorszenie zaczerwienienia oka, nieostre lub osłabione widzenie oraz zwiększenie liczby małych cząstek w polu widzenia bądź zwiększoną wrażliwość na światło.

Jednoczesne stosowanie innych produktów anty-VEGF

Dane na temat jednoczesnego stosowania produktu Beovu z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF w tym samym oku nie są dostępne. Brolucizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (o działaniu układowym lub miejscowym po podaniu do oka).

Wstrzymanie leczenia

Podobnie jak w przypadku terapii innymi produktami anty-VEGF podawanymi do ciała szklistego, podanie dawki produktu należy wstrzymać i nie wznowiać wcześniej niż w zaplanowanym terminie podania kolejnej dawki, w przypadku, gdy wystąpi:

- pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- przerwanie ciągłości siatkówki;
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg lub 28 dni po zabiegu.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Do czynników ryzyka związanych z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu wysiękowej postaci AMD produktami anty-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie brolucizumabem należy zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce

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

Działania ogólnoustrojowe po podaniu do ciała szklistego

Po podaniu inhibitorów VEGF do ciała szklistego zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym krwotoków nie dotyczących oczu i tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. Dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z AMD, u których w wywiadzie wystąpił udar, przemijający napad niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania brolucizumabu opublikowanych na stronach internetowych:

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

11 czerwca 2020 r. firma Novartis ogłosiła, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła aktualizację etykiety preparatu Beovu (brolucizumab) w celu uwzględnienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zapalenia naczyń siatkówki i okluzji naczyń siatkówki. Aktualizacja etykiety amerykańskiej obejmuje dodanie podsekcji poświęconej zapaleniu naczyń siatkówki i/lub okluzji naczyń siatkówki w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” (sekcja 5). Wyszczególniono również, że te działania niepożądane są częścią spektrum częstości występowania wewnątrzgałkowego zapalenia z badań III fazy HAWK & HARRIER [Novartis 2020]

Poza powyższą informacją nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania brolucizumabu.

Produkt Beovu jest dodatkowo monitorowany.

Baza producenta (<https://www.brolucizumab.info/>)

Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu BRO do obrotu [na podstawie <https://www.brolucizumab.info/>] – poniższe wskaźniki obejmują przypadki zgłoszone od daty zatwierdzenia (październik 2019 r.) do 25 września 2020 r.* Te zdarzenia zostały zgłoszone w Niemczech, Japonii, Portugalii, Szwajcarii, Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Wielkiej Brytanii i USA

Rodzaj zdarzenia niepożądanego [#]	Obejmuje zdarzenia raportowane jako:	Częstość zdarzeń na 10 000 iniekcji
Łącznie trzy wymienione poniżej zdarzenia szczególnego zainteresowania		13,64
Utrata wzroku dla łącznie trzech wymienionych poniżej zdarzeń szczególnego zainteresowania[§]		4,86
Niedrożność tętnicy siatkówki**	Zawał oka i siatkówki oraz niedokrwienia, niedrożności naczyń siatkówki (tętnicy i żyły), zwężenia, zakrzepice i zator.	3,00
Zapalenie naczyń siatkówki	bd	4,50
Zapalenie naczyń siatkówki i niedrożność tętnicy siatkówki[#]	Zdarzenia raportowane razem	6,14

*Systemy spontanicznego raportowania po wprowadzeniu do obrotu mają kilka ograniczeń, które mogą obejmować przypadki zaniżone, nie w pełni udokumentowane i przypadki bez informacji obrazowych.

[#]Częstość zdarzeń jest dyskretna; nie ma duplikatów między kategoriami.

[§]Termin utrata wzroku obejmuje zgłoszenia lekarzy dotyczące ślepoty, jednostronnej ślepoty, przejściowej ślepoty lub utraty widzenia centralnego.

Baza VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase dla leku Beovu. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu BRO od czasu wprowadzenia leku na rynek to 1032, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia oka	857
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	233
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	87
Zaburzenia układu nerwowego	85
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	74
Dochodzenia	66
Zaburzenia psychiczne	47
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	46
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	32
Zaburzenia naczyniowe	31
Zaburzenia żołądka i jelit	20
Zaburzenia ucha i błędnika	19
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19
Zaburzenia układu immunologicznego	12
Zaburzenia serca	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Okoliczności społeczne	6
Problemy z produktem	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Zaburzenia endokrynologiczne	2

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data ostatniej aktualizacji 26.10.2020 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza wyników badań wykazała, że BRO charakteryzuje się zbliżoną skutecznością w stosunku do AFL w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych (ostrości wzroku), w tym do:

- średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), mierzonej liczbą liter odczytanych w skali ETDRS, zarówno po 48 (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i 96 tygodniach terapii (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 1,14 [0,84; 1,54] i RR = 1,08 [0,80; 1,47] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach);
- odsetka pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach).

Terapia BRO przyczyniała się natomiast do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad AFL odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby, w szczególności do:

- obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) i/lub podsiatkówkowego (SRF) (RR = 0,64 [0,56; 0,73] i RR = 0,65 [0,55; 0,76]), w tym obecności SRF (RR = 0,50 [0,41; 0,61] i RR = 0,50 [0,40; 0,63] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- obecności płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (sub-RPEF) (RR = 0,61 [0,48; 0,77] i RR = 0,75 [0,59; 0,94] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego znamiennej statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym (CST) (WMD = -39,23 [-52,06; -26,39] i WMD = -28,34 [-44,30; -12,38] po 48 i 96 tyg. terapii).

Jednocześnie metaanaliza wyników wykazała, że średnia liczba iniekcji doszkliskowych była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku podania BRO niż AFL w 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]). Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV). Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w 96-tygodniowym horyzoncie czasowym w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych:
 - ogółem (RR = 1,00 [0,97; 1,04]),
 - okulistycznych (RR = 1,05 [0,95; 1,15]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,05 [0,87; 1,27]) i związanych z procedurą podania leku (RR = 1,01 [0,82; 1,25]),
 - nieokulistycznych (RR = 0,99 [0,94; 1,05]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,00 [0,45; 2,21]) i związanych z lekiem (RR = 1,50 [0,42; 5,29]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,86 [0,72; 1,02]).

BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększał natomiast ryzyko: ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]), jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]). Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]). Ponadto z terapią BRO w porównaniu z AFL może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem:

- mętów w ciele szklistym (RR = 1,76 [1,04; 2,98]);
- zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem (RR = 5,33 [2,24; 12,66]);
- zapalenia błony naczyniowej oka (RR = 10,98 [1,42; 84,87]);
- przedarcia nabłonka barwnikowego (RR = 2,50 [1,11; 5,63]).

Należy przy tym dodać, że zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badań, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i poddawało się leczeniu miejscowymi kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi, a zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano bardzo rzadko. Jednocześnie terapia BRO w stosunku do AFL przyczyniała się do zmniejszenia ryzyka zaćmy (RR = 0,55 [0,36; 0,85]) i raportowanych łącznie zaćmy lub zmętnienia soczewki (RR = 0,61 [0,43; 0,88]).

Obserwowane różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami (BRO vs AFL) nie prowadziły jednak do zwiększonego ryzyka przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ocenianych:

- ogółem (RR = 1,45 [0,85; 2,48]), jak i
- o charakterze okulistycznym (RR = 1,31 [0,69; 2,49]).

Dane przeanalizowane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, że raportowane zdarzenia z codziennej praktyki klinicznej, nie odbiegają charakterem ani częstością od tych opisanych w ramach badań klinicznych. Wskazuje się jednak na możliwość wystąpienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, tj. zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki, które mogą prowadzić do poważnej utraty wzroku.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, m. in.:

- Wszystkie badania RCT włączone do analizy zostały zaprojektowane w celu wykazania, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (analiza non-inferiority, z marginesem wynoszącym -4 litery dla dolnej granicy 95%CI w badaniach HAWK/HARRIER i -5 liter w OSPREY). W badaniu HAWK w przypadku wykazania non-inferiority założono przeprowadzenie analizy testującej przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych oceniających parametry anatomiczne oka.
- Zidentyfikowane badania przeprowadzone zostały w populacji odbiegającej nieco od tej zdefiniowanej na potrzeby refundacji. W szczególności rozbieżności dotyczą zakresu ostrości wzroku pacjentów kwalifikujących się do leczenia.
- W zakwalifikowanych pracach AFL podawany był w stałych, 8-tygodniowych, odstępach pomiędzy iniekcjami, pomimo że program lekowy po roku terapii dopuszcza stosowanie AFL w schemacie PRN, a więc w zależności od aktywności choroby, stąd istnieje obawa, że przedstawione porównanie nie przekłada się w sposób bezpośredni na praktykę kliniczną.
- Badania obejmują wyłącznie populację pacjentów wcześniej nieleczonych. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu nie ma jednak przeciwwskazań, aby BRO stosować u pacjentów już wcześniej poddanych terapii anty-VEGF.
- Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.
- W badaniach HAWK i HARRIER w przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej, w grupie leczonej brolucizumabem, w której zmieniono leczenie z q12w na q8w w oparciu o ocenę aktywności choroby, nie było możliwości powrotu do leczenia q12w.
- Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-VEGF w przypadku pacjentów z chorobą obejmującą oboje oczu. Zgodnie z ChPL Beovu: „Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolucizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu”.

Szczegółowo ograniczenia przedstawiono w Rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brolicizumabu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (wAMD).

Populacja

Pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).

Interwencja

Brolicizumab (BRO) 6 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (przez pierwsze 3 miesiące), następnie co 12 tygodni lub co 8 tygodni (na podstawie badań rejestracyjnych HAWK i HARRIER).

Komparator

Aflibercept (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (pierwsze 3 miesiące) następnie co 2 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy (na podstawie badań rejestracyjnych HAWK i HARRIER).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Dożywnotni (30 lat).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty iniekcji doszklistkowych,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

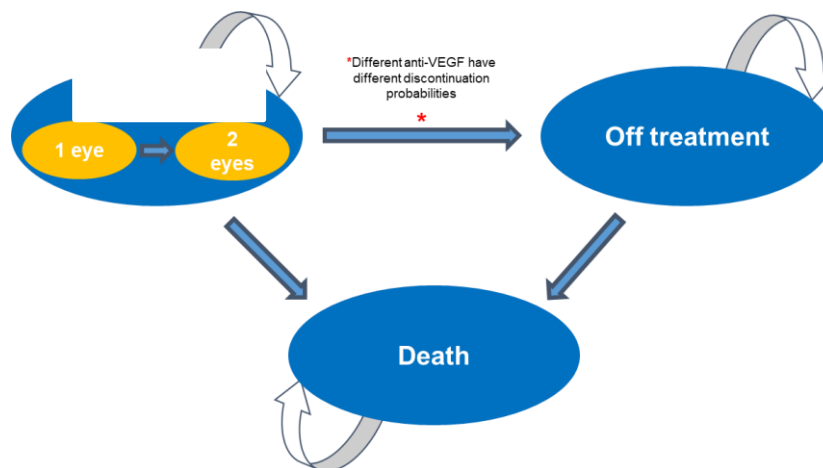
Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego „Cost Minimization Model for brolucizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD)”. Model został zaprojektowany z użyciem aplikacji Microsoft Excel jako model Markowa. Umożliwia on przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w porównaniu z afliberceptem w dożywotnim horyzoncie czasowym (prezentowanym przez 30-letni czas przeprowadzania obliczeń). Cykl modelu wynosi 1 rok. W wyniku modelowania uzyskiwana jest informacja dotycząca średnich kosztów na pacjenta w zależności od zastosowanego leczenia. Model został dostosowany do warunków polskich pod względem uwzględnionych kosztów jednostkowych.

Stany w modelu zdefiniowano w zależności od statusu leczenia:

- W trakcie leczenia (choroba jednooczna i choroba dwuoczna),
- Dyskontynuacja leczenia,
- Zgon.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4. Schemat modelu Wnioskodawcy

Symulacja rozpoczyna się przy uwzględnieniu zdefiniowanego odsetka pacjentów z chorobą jedno- i dwuoczną. U pacjentów z chorobą jednooczną może dojść do rozwinięcia choroby dwuocznej w czasie. Po wykształceniu choroby dwuocznej, nie jest możliwe przejście do stanu choroby jednoocznej.

W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.

Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, w ramach analizy, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stopy dyskontowej,
- prawdopodobieństwa rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku,
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia,
- średniej rocznej liczby iniekcji na pacjenta,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych,
- kosztu pojedynczej dawki dla BRO i AFL (możliwość podzielenia jednej ampułkostrzykawki na dwóch pacjentów).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

Możliwość dzielenia dawki

Zgodnie z ChPL Eylea, jedna ampułkostrzykawka zawiera 100 µl, co odpowiada 4 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg AFL. Jak wynika z odnalezionych dokumentów dotyczących praktyki klinicznej w Polsce (Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU. NFZ¹), w przypadku leków podawanych doszkliskowo (Eylea, Lucentis) jedna ampułkostrzykawka podawana jest dwóm pacjentom, niezależnie od zapisów ChPL. Wnioskodawca przypuszcza, że w przypadku finansowania produktu Beovu ze środków publicznych wprowadzona zostanie analogiczna możliwość dotycząca dzielenia fiołki. W związku z tym, w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że jedna fiołka BRO i AFL wystarcza do zapewnienia dawki leku dla dwóch pacjentów (dwóch podań leku). W analizie wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu, że jedna fiołka wystarcza na podanie pojedynczej dawki produktu, zgodnie z zapisami ChPL.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE Wnioskodawcy:

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia modelu oryginalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).
- Zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie oraz częstości występowania tych zdarzeń określono w oparciu o dane zaprezentowane w analizie klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są również ograniczeniami analizy ekonomicznej.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 21. Zestawienie kluczowych założeń i danych wejściowych modelu farmakoeconomicznego

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	1 rok	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	Wytyczne AOTMiT
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek		Populacja z badań HAWK & HARRIER
Odsetek kobiet		Populacja z badań HAWK & HARRIER
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną		Populacja z badań HAWK & HARRIER

¹ [http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36 -
_sprawozdanie_z_przeprowadzonej_kontroli_wdkru.7300.49.2017.pdf](http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36_-_sprawozdanie_z_przeprowadzonej_kontroli_wdkru.7300.49.2017.pdf) [dostęp: 04.11.2020 r.]

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w zdrowym oku	16,60%	Zarranz-Ventura 2014
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	7,75% (dla BRO i AFL)	Na podstawie badań HAWK & HARRIER
Schemat leczenia BRO	6 mg/podanie -> q12/q8*	Na podstawie badań HAWK & HARRIER
Schemat leczenia AFL	2 mg/podanie ->q8*	
Liczba iniekcji w I roku	[redacted]	Na podstawie badań HAWK & HARRIER
Liczba iniekcji w II roku i kolejnych latach analizy	[redacted]	
Liczba iniekcji w II roku i kolejnych latach analizy	[redacted]	
Parametry kosztowe		
Koszt brolicizumabu	[redacted]	Dane Wnioskodawcy
Koszt afliberceptu	CHB: 2 948,40 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
Koszt afliberceptu na podstawie przetargu	1 672,20 PLN (cena jedn. brutto)	Przetarg ogłoszonego przez Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie (16.01.2020)
Koszt BRO na jedno podanie	[redacted]	Dane Wnioskodawcy (na podstawie kosztu AFL)
Koszt AFL na jedno podanie	836,00 PLN	Przetarg
Koszt iniekcji doszkliskowej	378,56 PLN	IkarPRO PL B.70
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	338,00 PLN	
Koszty monitorowania w ramach programu lekowego	2 128,59 PLN	

*q12w - schemat dawkowania co 12 tygodni; q8w - schemat dawkowania co 8 tygodni

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej uzyskane przez autorów AE Wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – BRO vs AFL [PLN]

Kategoria			
Koszt leku			
Koszty podania			
Koszty kwalifikacji			
Koszty monitorowania			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ceny zbytu netto preparatu Beovu, przy której koszt jego stosowania

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości BRO nad AFL w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. Jednakże należy zauważyć, że obliczona w powyższy sposób cena progowa byłaby tożsama z ceną progową, która została oszacowana przez Wnioskodawcę – cena zrównująca koszty porównywanych terapii.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 23. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie podstawowej			Wartość w analizie wrażliwości		
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów)	5% dla kosztów			0% dla kosztów		
2a	Roczne prawd. rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku	16,60%			7,50%		
2b					18,07%		
3	Roczne prawd. przerwania leczenia	BRO 7,75%, AFL 7,75%			BRO 7,75%, AFL 8,72%		
4	Średnia roczna liczba iniekcji		I rok	II+		I rok	II+
		BRO	■	■	BRO	■	■
		AFL	■	■	AFL	5,62	2,01
5	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Na podstawie HAWK/HARRIER			Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych		
6	Możliwość dzielenia fiołki	1 fio ka = 2 dawki			1 fiołka = 1 dawka		

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki ■■■■■

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BRO vs AFL ■■■■■ [PLN]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa	
	BRO	AFL		Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
			BRO vs AFL		BRO vs AFL
Analiza podstawowa	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
1	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
2a	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
2b	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
3	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
4	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
5	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
6	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Największy wpływ na wyniki inkrementalne ma wariant, ■■■■■

Wyniki

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BRO vs AFL [PLN]

Scenariusz	Koszty całkowite interwencji		Wydatki inkrementalne	Cena progowa	
	BRO	AFL		Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
			BRO vs AFL		BRO vs AFL
Analiza podstawowa					
1					
2a					
2b					
3					
4					
5					
6					

Największy wpływ na wyniki inkrementalne ma scenariusz,

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Zgodnie z ChPL Beovu brolicizumab jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną interwencję porównano z afliberceptem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), co wydaje się być uzasadnione w świetle dostępnych dowodów klinicznych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 3 badania RCT bezpośrednio porównujące BRO z AFL. Odnaleziono ponadto 1 przegląd systematyczny uwzględniający ocenianą interwencję, nie odnaleziono natomiast badań porównawczych oceniających efektywność rzeczywistą BRO względem AFL. Wnioskodawca wykonał metaanalizę wyników odnalezionych badań, z których wynika, że „terapia BRO jest nie gorsza od AFL w odniesieniu do parametrów wzrokowych, w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie uwzględniono 30 letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Nie szacowano efektów zdrowotnych ze względu na rodzaj przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT uwzględniono 5% stopę dyskonta dla kosztów, nie szacowano efektów zdrowotnych ze względu na rodzaj przyjętej techniki analitycznej (CMA).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	Ze względu na brak szacowania w analizie efektów zdrowotnych, nie przeprowadzono przeglądu użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	jw.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brolicizumabu (Beovu) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

Ocena wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na „brak bezpośredniego przełożenia danych dotyczących poprawy parametrów anatomicznych na jakość życia pacjentów z wAMD”, dodatkowo Wnioskodawca zaznacza: „Finalnie w analizie klinicznej wykazano, że terapia BRO jest nie gorsza od AFL w odniesieniu do parametrów wzrokowych w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.”

W analizie klinicznej Wnioskodawcy, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania bezpośrednio porównujące BRO z przyjętym komparatorem – AFL. Dla niektórych punktów końcowych badań wykazano istotne statyczne różnice między BRO a AFL. W ramach analizy skuteczności punkty końcowe odnoszące się do przewagi BRO nad AFL to: aktywność choroby w badanym oku w 16 tygodniu obserwacji, obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i/lub podsiatkówkowego (SRF), obecność płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (sub-RPEF), zmniejszenie obrzęku siatkówki wyrażonego statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym (CST) oraz średnia liczba iniekcji. Natomiast w zakresie analizy bezpieczeństwa punkty końcowe, dla których w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej obserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść BRO to ryzyko występowania: ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem; mętów w ciele szklonym w 96 tyg. obserwacji; zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem w 96 tyg. obserwacji; zapalenia błony naczyniowej oka oraz przedarcia nabłonka barwnikowego.

Zgodnie z analizami Wnioskodawcy: „Metaanaliza wyników wykazała, że istotnie mniej pacjentów leczonych BRO wykazuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL w 16 tygodniu obserwacji (RR = 0,70 [0,59; 0,83], NNT = 10 [7; 19]).” Dodatkowo „Terapia BRO przyczyniła się natomiast do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad AFL odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby, w szczególności do:

- obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) i/lub podsiatkówkowego (SRF) (RR = 0,64 [0,56; 0,73] i RR = 0,65 [0,55; 0,76]), w tym obecności SRF (RR = 0,50 [0,41; 0,61] i RR = 0,50 [0,40; 0,63] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- obecności płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (sub-RPEF) (RR = 0,61 [0,48; 0,77] i RR = 0,75 [0,59; 0,94] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego znamieną statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym (CST) (WMD = -39,23 [-52,06; -26,39] i WMD = -28,34 [-44,30; -12,38] po 48 i 96 tygodniach terapii).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u pacjentów leczonych BRO w stosunku do pacjentów leczonych AFL. „BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększało ryzyko ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]). Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]).” W grupie BRO istotnie statystycznie częściej występowały także następujące szczegółowe zdarzenia niepożądane jak: męty w ciele szklistym w 96 tyg. obserwacji RR=1,76 [1,04; 2,98]; zapalenie wewnątrzgałkowe ogółem w 96 tyg. obserwacji RR=5,33 [2,24; 12,66]; zapalenie błony naczyniowej oka (AE) RR=10,98 [1,42; 84,87] oraz przedarcie nabłonka barwnikowego (AE) RR=2,50 [1,11; 5,63]. Warto nadmienić, iż australijski PBAC nie zalecił brolucizumabu w leczeniu pacjentów z neowaskularyzacją podsiatkówkową z powodu AMD przez wątpliwości związane z bezpieczeństwem terapii brolucizumabem.

Mając powyższe na uwadze można wnioskować, iż zastosowanie ocenianych technologii lekowych w ramach uzgodnionego programu lekowego (w szczególności mając na względzie kryteria wyłączenia z programu), może wiązać się z uzyskiwaniem odmiennych wyników zdrowotnych w zależności od zastosowanej terapii.

Dodatkowo w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję, istnieje grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania BRO, tzn. pacjenci z obecnością przewlekłego płynu. Eksperci zaznaczają, że lek wykazuje bardzo dobre wyniki w zakresie poprawy parametrów anatomicznych siatkówki. Szczegółowe opinie znajdują się w Rozdziale 3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych.

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi AAO 2019 (jedynie odnalezione wytyczne kliniczne, w których uwzględniono możliwość stosowania BRO, pozostałe odnalezione wytyczne zostały wydane przed rejestracją BRO), wyniki badań klinicznych wskazują na zbliżoną skuteczność BRO i AFL w odniesieniu do poprawy BCVA, jednocześnie lek ten wykazuje przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym, zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF.

Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych zaznacza: „(...) Należy zwrócić uwagę, iż poprawy parametrów anatomicznych oka nie przekładają się na poprawę jakości życia pacjentów, a zatem ich uwzględnienie nie będzie odzwierciedlone w wynikach analizy kosztów-użyteczności.”

Przyjęta przez Wnioskodawcę technika analityczna (CMA) zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanym interwencji.

Biorąc powyższe pod uwagę istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej. Należy zaznaczyć, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody naukowe.

Wybór komparatorów

Wybór AFL jako komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz jest finansowany w Polsce. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Inne

Warto mieć na uwadze, że w praktyce klinicznej w Polsce rzeczywista ilość podań leku w skali roku może odbiegać od uwzględnionych danych, co ma bezpośrednie przełożenie na wyniki analizy. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

W AE uwzględniono odmienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków anty-VEGF stosowanych w programie lekowym. Należy zaznaczyć, iż oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna – dawkowanie

W modelu wykorzystano średnie liczby wstrzyknięć w roku na jednego pacjenta na podstawie zbiorczych danych z badań HAWK i HARRIER. Należy mieć na uwadze ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL w badaniach HAWK i HARRIER oraz niepewność dot. rzeczywistego zużycia BRO, które byłoby obserwowane w przypadku objęcia go finansowaniem ze środków publicznych. Uwagi dot. dawkowania BRO przedstawiono w rozdziale 4.1.4. "Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy".

Zgodnie z raportem EUnetHTA: ze względu na fakt, że schematy dawkowania brolicizumabu i afliberceptu były różne w badaniach HAWK i HARRIER, projekt badań nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących obciążenia leczeniem (częstotliwości wstrzyknięć) między tymi dwoma lekami. W związku z tym nie wiadomo, jak BRO wypada w porównaniu z istniejącymi, elastycznymi schematami dawkowania, **dlatego na podstawie dostępnych danych nie można oczekiwać żadnych korzyści związanych z częstotliwością wstrzyknięć.**

Według AK Wnioskodawcy: „W zakwalifikowanych pracach AFL podawany był w stałych, 8-tygodniowych, odstępach pomiędzy iniekcjami, pomimo że program lekowy po roku terapii dopuszcza stosowanie AFL w schemacie PRN (dawkowanie według zapotrzebowania), a więc w zależności od aktywności choroby, stąd istnieje obawa, że przedstawione porównanie nie przekłada się w sposób bezpośredni na praktykę kliniczną.”

Zgodnie z wyżej przedstawionymi informacjami, istnieje niepewność w zakresie dawkowania (zużycia BRO), które będzie obserwowane w rzeczywistości w porównaniu do zużycia BRO względem AFL obserwowanego w badaniach klinicznych. Tym samym wynik CMA także charakteryzuje się niepewnością.

Należy dodać, iż podczas rozpoczynania badań klinicznych, dawkowanie AFL uwzględnione w protokołach badań było zgodne z aktualną wtedy charakterystyką produktu leczniczego.

Należy zwrócić uwagę na brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-VEGF w przypadku pacjentów z chorobą obejmującą oboje oczu. Zgodnie z ChPL Beovu: „Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolicizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu”.

Koszty

Uwzględniony koszt AFL określono poprawnie, zgodnie z wynikami przetargów wskazanymi w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”, dot. analizy wpływu na budżet. Zaimplementowane w modelu koszty związane z realizacją programu wyznaczono poprawnie, są one zgodne z wartościami przedstawionymi w Zarządzeniu Nr 16/2020/DGL z 05.02.2020 r. - zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowane na podstawie danych z 96-tygodniowego czasu obserwacji z badań HAWK i HARRIER. [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu. Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

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

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadził systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji Wnioskodawca przeszukał w sposób systematyczny bazy informacji medycznych pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono odpowiednich źródeł danych, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono dodatkowych źródeł danych w tym zakresie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności brolicizumabu w porównaniu z afliberceptem w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy

Wnioskodawca oszacował, iż w przyjętym horyzoncie czasowym,

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki inkrementalne

Największy wpływ na wyniki inkrementalne

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Beovu (brolicizumab, BRO) w leczeniu dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 01.09.2021 r. do 31.12.2023 r.

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, w obrębie nowej grupy limitowej.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego. Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi lekami anty-VEGF (AFL, RAN) oszacowano na podstawie uchwał Rady NFZ. Założono możliwość zmiany aktualnego leczenia na inne dostępne w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego.

Założono możliwość zmiany aktualnego leczenia na inne dostępne w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: liczebnością populacji docelowej, rozpowszechnieniem leków w scenariuszu nowym, odsetkiem pacjentów z chorobą obustronną, dawkowaniem oraz możliwością dzielenia dawki. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego B.70. Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca dokonał na podstawie statystyk JGP oraz danych prezentowanych w uchwałach rady NFZ.

W pierwszym etapie oszacowano liczbę pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego B.70. Następnie, analogicznie do pierwszego etapu, określono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70 w horyzoncie czasowym analizy.

W celu określenia liczebności populacji docelowej oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie oraz liczbę pacjentów, którzy przerywają leczenie w programie w uwzględnionych latach. Założono, że z każdym rokiem liczba pacjentów rozpoczynających leczenie i liczba pacjentów przerywających leczenie będzie wzrastała.

Rozpowszechnienie

Udział AFL i RAN w scenariuszu istniejącym w leczeniu wAMD w ramach programu określono na podstawie uchwał Rady NFZ. Prawdopodobieństwo zmiany aktualnego leczenia na inne dostępne w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie danych ze statystyk JGP. Zgodnie z zapisami programu lekowego możliwość zmiany leczenia dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 7 dawek jednego leku. W modelu założono, że otrzymanie 7 dawek jest równoznaczne z jednym pełnym rokiem leczenia jedną substancją, zmiana leczenia może nastąpić tylko raz.

Założono, że liczba dostępnych terapii nie ma wpływu na prawdopodobieństwo zmiany leczenia oraz że połowa zmian będzie przejściem na terapię BRO.

Należy zauważyć, że w badaniach HAWK i HARRIER, badane oko każdego pacjenta musiało być wcześniej nieleczone jakimkolwiek lekami anti-VEGF. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa brolucizumabu, jako leczenia drugiego lub trzeciego rzutu. Wskazanie terapeutyczne dla brolucizumabu i wnioskowany program lekowy nie ma ograniczeń w zakresie wcześniejszych terapii anti-VEGF

Dawkowanie

W modelu uwzględniono rzeczywistą liczbę dawek AFL i RAN podawanych w ramach programu lekowego na podstawie danych przedstawionych w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego. Dane instytutu nie przedstawiają podziału na stosowane substancje czynne. Dawkowanie BRO określono na podstawie dawkowania AFL uwzględniając zmniejszoną liczbę podań BRO obserwowaną w badania klinicznych przedstawionych w AK.

Warto mieć na uwadze, że w praktyce klinicznej w Polsce rzeczywista ilość podań leku w skali roku może odbiegać od uwzględnionych danych, co ma bezpośrednie przełożenie na wyniki analizy.

Pozostałe dane wejściowe

Założono, że część leczonych pacjentów ma chorobę obustronną. Wartość odsetka pacjentów z chorobą obustronną przyjęto za analizą wpływu na budżet dla preparatu Lucentis (Zlecenie nr 184/2014 w BIP AOTMiT). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano na podstawie statystyk JGP.

Tabela 27. Parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Liczebność populacji			
Liczba pacjentów aktualnie leczonych (stan na 31 sierpnia 2021 roku)	[redacted]		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Statystyk JGP oraz Uchwał rady NFZ
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	09-12.2021	[redacted]	
	2022	[redacted]	
	2023	[redacted]	
Rozpowszechnienie			
Udział AFL i RAN scenariusz istniejący	AFL	71,46%	Uchwały rady NFZ
	RAN	28,54%	
Prawdopodobieństwo zmiany leczenia scenariusz istniejący	z AFL na RAN	[redacted]	Szacunki Wnioskodawcy na podstawie danych ze statystyk JGP
	z RAN na AFL	[redacted]	
Udział BRO, AFL i RAN	BRO	[redacted]	Założenia Wnioskodawcy na podstawie uchwały rady NFZ
	AFL	[redacted]	

(wśród pacjentów rozpoczynających leczenie) scenariusz nowy	RAN		
Prawdopodobieństwo zmiany leczenia scenariusz nowy	z AFL na RAN		Szacunki Wnioskodawcy na podstawie danych ze statystyk JGP
	z AFL na BRO		
	z RAN na AFL		
	z RAN na BRO		
Dawkowanie			
Średnia liczba iniekcji AFL i RAN	w I roku	5,62	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie danych z Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego oraz danych dot. dawkowania z badań HAWK i HARRIER
	w II roku	2,01	
Średnia liczba iniekcji BRO	w I roku		
	w II roku		
Pozostałe dane wejściowe			
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	30%		AWB Lucentis – Zlecenie nr184/2014 w BIP AOTMiT
Roczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia	19,37%		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Statystyk JGP

Koszty

W BIA analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”) uwzględniono koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu RAN zaczerpnięto z badań VIEW 1 i VIEW 2. [redacted]

Koszt RAN oszacowano, podobnie jak koszt AFL, na podstawie wyników przetargu ogłoszonego przez Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie (CHB za 1 fiol. leku wynosi 1 699,86 PLN).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	09-12.2021	2022	2023
Scenariusz istniejący			
BRO	■	■	■
AFL	■	■	■
RAN	■	■	■
Łączenie	■	■	■
Scenariusz nowy			
BRO	■	■	■
AFL	■	■	■
RAN	■	■	■
Łączenie	■	■	■

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	09-12.2021	2022	2023
Scenariusz istniejący			
BRO	■	■	■
AFL	■	■	■
RAN	■	■	■
Koszty leków łącznie	■	■	■
Koszt kwalifikacji	■	■	■
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■
Scenariusz nowy			
BRO	■	■	■
AFL	■	■	■
RAN	■	■	■
Koszty leków łącznie	■	■	■
Koszt kwalifikacji	■	■	■
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■
Koszty inkrementalne			
BRO	■	■	■
AFL	■	■	■
RAN	■	■	■
Koszty leków łącznie	■	■	■
Koszt kwalifikacji	■	■	■
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
<u>Koszty sumaryczne</u>	■	■	■

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	09-12.2021	2022	2023
Scenariusz istniejący			
BRO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AFL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RAN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Koszty sumaryczne</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
BRO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AFL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RAN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Koszty sumaryczne</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne			
BRO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AFL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RAN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania iniekcji doszkliskowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Koszty sumaryczne</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji określono na podstawie Statystyk JGP oraz Uchwał rady NFZ. Komentarz dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 września 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. Długość horyzontu czasowego obejmuje okres ponad dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto AFL
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane pochodzące z bazy NFZ udostępnionej Agencji nt. liczby pacjentów i kosztów świadczeń zrealizowanych w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” są spójne z założeniami przyjętymi w analizie. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Z obliczeń Agencji, na podstawie danych dot. całkowitych kosztów ponoszonych na BRO w modelu oraz jednostkowego kosztu ampułko-strzykawki BRO, wynika, iż po objęciu refundacją (odpowiednio w I i II roku obowiązywania decyzji). We wniosku refundacyjnym określono roczną wielkość dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją na poziomie (odpowiednio w I i II roku obowiązywania decyzji),
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	? / NIE	Założono refundację preparatu Beovu (brolicizumab) w leczeniu wAMD, w ramach nowej grupy limitowej, na podstawie obecnego stanu, w którym „każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej”. Nie uzasadniono tego założenia w stosunku do zapisów ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wg Wnioskodawcy:

- „W analizie został uwzględniony odsetek pacjentów z chorobą obustronną. Ze względu na fakt, iż wartości prezentowane w odnalezionych źródłach są rozbieżne (od [redacted] do 76,6%), w obliczeniach przyjęto wartość środkową (30%), która została zaakceptowana przez analityków AOTMiT w polskich analizach. Ze względu na niepewność, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „Rozpowszechnienie substancji w scenariuszu nowym wśród pacjentów nowych oszacowano na podstawie aktualnego rozpowszechnienia AFL i RAN oraz przy założeniu, [redacted]
[redacted] Założenie to jest niepewne i zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.”
- „W modelu uwzględniono możliwość zmiany leczenia z jednego leku na inny, w celu uproszczenia obliczeń przyjęto założenie, że zmiana leczenia może nastąpić tylko raz.”
- „Średnią liczbę iniekcji dla AFL i RAN określono na podstawie informacji zawartych w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego. Zaprezentowane tam dane nie przedstawiają podziału na stosowany lek, jednak ze względu na brak innych rzeczywistych danych wartości te zostały wykorzystane w ramach wariantu podstawowego niniejszej analizy przy założeniu dawkowania obu leków na takim samym poziomie.”
- „Ze względu na brak rzeczywistych danych dotyczących dawkowania BRO, średnią liczbę iniekcji oszacowano kompilując dane zawarte w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego oraz dane dotyczące dawkowania w badaniu klinicznym. Założono, że rzeczywista liczba iniekcji BRO będzie na takim poziomie, aby zachowana została zależność między dawkowaniem AFL i BRO wynikająca z badania klinicznego, a liczba iniekcji zgodnie z danymi z Encyklopedii Profilaktyki została pomniejszona o zależność wynikającą z badania klinicznego.”
- „Jednostkowe koszty podania leków/iniekcji doszklistikowych, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych dla BRO i AFL zaczerpnięto z analizy ekonomicznej w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.”
- „Dane kliniczne dla RAN zaczerpnięto z badania klinicznego VIEW 1 i VIEW 2, które może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD), spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji

Liczebność populacji określona przez Wnioskodawcę [redacted] w kolejnych rozważanych okresach horyzontu analizy wpływu na budżet (tj. 09-12.2021; 2022; 2023) jest spójna z zebranymi przez Agencję w toku weryfikacji modelu danymi.

Na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji można wskazać, iż w programie lekowym B.70 w 2019 r. leczonych było 24 766 pacjentów, zaś roczny przyrost liczby pacjentów leczonych w programie kształtował się na poziomie 4 209 pacjentów w 2018 r. i 4 497 pacjentów w 2019 r.

Wg ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła o opinię, obecna liczba chorych w Polsce leczona w ramach programu wynosi ok. 30 tys. pacjentów, zaś roczny przyrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu kształtuje się na poziomie 6-7 tys. pacjentów rocznie (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”).

Opierając się na danych przedstawionych w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego² oszacowano, iż liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w 2019 r. wynosiła 24 414 osób.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawca założył, że wprowadzenie finansowania nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na całkowitą liczbę pacjentów leczonych lekami anti-VEGF w ramach programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik wskazuje, iż istnieje grupa pacjentów, u których nie obserwuje się zadowalającej reakcji na leczenie i kolejna opcja terapeutyczna zwiększałaby szansę na skuteczną terapię. Tym samym można wnioskować, że w tej grupie pacjentów BRO byłoby stosowane jako kolejna, dodatkowa, linia leczenia. Brak uwzględnienia możliwego zwiększenia liczebności populacji indukowanego dostępnością nowej technologii na rynku może powodować, iż wyniki BIA są niedoszacowane. Jednakże należy mieć na uwadze, że uwaga [redacted]

Warto również dodać, że w badaniach HAWK i HARRIER, badane oko każdego pacjenta musiało być wcześniej nieleczone jakimikolwiek lekami anti-VEGF. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa brolicizumabu, jako leczenia drugiego lub trzeciego rzutu, natomiast wskazanie terapeutyczne dla brolicizumabu i wnioskowany program lekowy nie ma ograniczeń w zakresie wcześniejszych terapii anti-VEGF.

Rozpowszechnienie terapii

Na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji można wskazać, iż w programie lekowym B.70 w 2019 r. 71,46% pacjentów przyjmowało AFL, zaś 28,54% przyjmowało RAN. Są to wartości tożsame z przyjętym przez Wnioskodawcę rozpowszechnieniem AFL i RAN dla scenariusza istniejącego określonym na podstawie Uchwał rady NFZ.

Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło oraz prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik wskazują, iż odsetek pacjentów stosujących RAN w przypadku objęcia refundacją BRO zmniejszy się o 5% (zmniejszenie odsetka pacjentów z 30% do 25%). W stosunku do zmiany rozpowszechnienia terapii AFL po wprowadzeniu finansowania BRO ww. eksperci wskazali spadek udziału AFL z 70% do 40% i odpowiednio z 70% do 45%. Wskazane różnice mają niewielki wpływ na wyniki analizy, w szczególności biorąc pod uwagę zbliżone koszty jednostkowe AFL i RAN.

Dawkowanie

W modelu uwzględniono dawkowanie BRO określone na podstawie dawkowania AFL uwzględniając zmniejszoną liczbę podań BRO obserwowaną w badaniach klinicznych przedstawionych w analizie klinicznej. Należy mieć na uwadze ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL w badaniach HAWK i HARRIER oraz niepewność dot. rzeczywistego zużycia BRO, które byłoby obserwowane w przypadku objęcia leku finansowaniem

² <https://encyklopedia.wim.mil.pl/programy/amd/dla-pacjenta/wojewodztwo/MZ> [dostęp: 26.10.2020 r.]

ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Uwagi dot. dawkowania BRO przedstawiono w rozdziale 4.1.4. "Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy".

Koszty AFL i RAN

Uwzględnione koszty AFL i RAN określono poprawnie. Odnalezione przez analityków Agencji wyniki przetargów na dostawę produktów leczniczych do Szpitali w Mysłowicach³ i Radomiu⁴ potwierdzają przyjęte w modelu ceny jednostkowe AFL i RAN. Zaimplementowane w modelu koszty związane z realizacją programu wyznaczono poprawnie, są one zgodne z wartościami przedstawionymi w Zarządzeniu Nr 16/2020/DGL z 05.02.2020 r. - zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji można wskazać, że całkowite koszty ponoszone na realizację programu lekowego w latach 2017-2019, wynosiły kolejno 92,4 mln PLN, 146,2 mln PLN i 193,9 mln PLN. Oszacowane przez Wnioskodawcę całkowite koszty związane z realizacją programu w scenariuszu istniejącym dla roku 2022 i 2023

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 września 2021 r. do 31 grudnia 2023 r., tj. w okresie 28 miesięcy. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, tj. 24 miesięcy.

Biorąc powyższe pod uwagę istnieje niespójność między wskazanymi wyżej okresami.

Inne

W AWB analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono odmienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków anty-VEGF stosowanych w programie lekowym. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, która zakłada równorzędność kliniczną porównywanych technologii medycznych lub brak istotnych klinicznie różnic między porównywanymi technologiami. W BIA jednocześnie nie uwzględniono konsekwencji wystąpienia działań niepożądanych, w postaci wyłączenia z programu lekowego zgodnie z zapisami Programu Lekowego. Należy zaznaczyć, iż oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają niewielki wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL

w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, związane z finansowaniem BRO mogą ulec zmniejszeniu.

³<http://www.szpital2myslowice.pl/index.php/zamowienia-publiczne/przetargi/750-dostawa-produktow-leczniczych-do-programu-lekowego-pn-leczenie-neowaskularnej-wysiekowej-postaci-zwyrodnienia-plamki-zwiazanego-z-wiekami-amd-dla-sp-zoz-szpitala-nr-2-w-myslowicach-szp-2-nz-271-6-20> [dostęp: 26.10.2020 r.]

⁴<http://www.szpital2myslowice.pl/index.php/zamowienia-publiczne/przetargi/803-dostawa-produktow-leczniczych-do-programu-lekowego-pn-leczenie-neowaskularnej-wysiekowej-postaci-zwyrodnienia-plamki-zwiazanego-z-wiekami-amd-dla-sp-zoz-szpitala-nr-2-w-myslowicach-szp-2-nz-271-19-20> [dostęp: 26.10.2020 r.]

⁴<https://szpital.radom.pl/zamowienie/w-toku/p-21-2020-zakup-i-dostawa-lekow-stosowanych-w-ramach-programow-lekowych-dla-potrzeb-radomskiego-szpitala-specjalistycznego/> [dostęp: 26.10.2020 r.]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Zestawienie założeń analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Zmienna modelu	Scenariusz	Wartość parametru
Liczebność populacji docelowej	A1	
	A2	
Rozpowszechnienie BRO/AFL/RAN w scenariuszu nowym	B1	
	B2	
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	C1	
	C2	76,6%
Dawkowanie	D1	Wartości określone na podstawie badań klinicznych [Dugel 2019 i ChPL Eylea]
Dzielenie dawki (dzielony koszt dawki)	E1	AFL: 1 672,00 PLN RAN: 1 699,86 PLN

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne. Oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	09-12.2021	2022	2023
Analiza podstawowa			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz A1 (wariant minimalny)			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz A2			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz B1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz B2 (wariant maksymalny)			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz C1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz C2			
BRO			
Koszty sumaryczne			

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	09-12.2021	2022	2023
Scenariusz D1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz E1			
BRO			
Koszty sumaryczne			

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne. Oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	09-12.2021	2022	2023
Analiza podstawowa			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz A1 (wariant minimalny)			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz A2			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz B1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz B2 (wariant maksymalny)			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz C1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz C2			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz D1			
BRO			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz E1			
BRO			
Koszty sumaryczne			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD), spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL [redacted] w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, związane z finansowaniem BRO mogą ulec zmniejszeniu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano cztery opinie. Ekspert nie ma uwag do zapisów programu lekowego, jedynie płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, jako komentarz do schematu dawkowania brolucizumabu w programie lekowym, przytoczył zapisy ChPL Beovu dot. dawkowania leku.

Tabela 35. Uwagi do zaproponowanego programu lekowego wg ekspertów klinicznych

Część programu	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki	prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik Prezes PTO
Kryteria kwalifikacji	Bez uwag.	Brak uwag	Taka jak dotychczas	Brak
Kryteria włączenia do programu pacjentów uprzednio leczonych	Bez uwag.	Zgoda na proponowane zapisy	Taka jak dotychczas	Brak
Schemat dawkowania leków w programie	Bez uwag.	Bez uwag.	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dawka brolucizumabu powinna być podawana we wstrzyknięciu do ciała szklistego co miesiąc, w przypadku pierwszych trzech dawek. Następnie indywidualnie ustala się odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Następnie lekarz może indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby.	Brak
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Bez uwag.	Bez uwag.	Taka jak dotychczas	Brak
Monitorowanie leczenia	Bez uwag.	Bez uwag.	Taka jak dotychczas	Brak
Określenie czasu leczenia w programie	Bez uwag.	Bez uwag.	Taka jak dotychczas	Brak
Kryteria wyłączenia	Bez uwag.	Bez uwag.	Taka jak dotychczas	Brak
Monitorowanie programu	Bez uwag.	Bez uwag.	Taka jak dotychczas	Brak

PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki zaznacza, iż „wraz z wprowadzeniem brolucizumabu do PL konieczna byłaby zmiana zapisu schematu terapii innymi lekami w ramach PL i rozszerzenie o schemat treat and extend.”

Natomiast jako rozwiązanie związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłoby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, prof. dr hab. n. med. Małgorzata Figurska wskazuje, że: „Pomocna w ich rozwiązaniu może być modyfikacja schematów leczenia wysiękowego AMD w ramach programu lekowego. Jednym z takich schematów jest treat and extend, pozwalający na wydłużanie okresów między podaniami leków w zależności od aktywności choroby, a więc ograniczający liczbę wizyt pacjenta. W tym schemacie każda wizyta pacjenta związana jest z podaniem leków czyli ogranicza się liczbę wizyt pacjenta w placówce realizującej program. Oba preparaty aktualnie stosowane w ramach programu lekowego wg charakterystyki produktu leczniczego mogą być podawane w tym schemacie. Taki schemat leczenia daje szansę na zmniejszenie

obciążenia organizacyjnego, wymaga jednak doświadczenia, sumienności i zaangażowania po stronie lekarzy prowadzących.”

Biorąc pod uwagę ww. uwagi eksperta klinicznego w tabeli poniżej przedstawiono zapisy dot. dawkowania AFL i RAN z obecnie refundowanego programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” oraz aktualnych ChPL leków.

Należy zaznaczyć, iż zapisy ChPL Eylea i ChPL Lucentis dopuszczają leczenie w schemacie TREX (lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami) po trzech pierwszych dawkach comiesięcznych leku. Zapisy programu lekowego dopuszczają zmianę odstępu pomiędzy dawkami AFL po pierwszych 12 miesiącach leczenia. W przypadku dawkowania RAN zapisy ChPL i programu lekowego są zgodne.

Tabela 36. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Lek	Zapisy ChPL	UPL, Zapisy programu lekowego [Obwieszczenie MZ z dnia 21.10.2020 r.]
AFL	<p>[ChPL Eylea, ostatnia aktualizacja 12.10.2020 r.] Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2- lub 4-tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami większych niż cztery miesiące</p>	<p>1.1. Dawkowanie afliberceptu 2) leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące; 3) po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych;</p>
RAN	<p>[ChPL Lucentis, ostatnia aktualizacja 23.10.2020 r.] Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalone przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u pacjentów z wysiękowym AMD (...). Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać.</p>	<p>2.1. Dawkowanie ran bizumabu 2) leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia; 3) następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalone przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych; 4) odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie;</p>

DME - cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular oedema); **PDR** - retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (ang. proliferative diabetic retinopathy); **RVO** - niedrożności naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.sbu.se/>, <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 14.10.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Beovu i brolucizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje czterech agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (SMC 2020), jedną warunkowo pozytywną rekomendację (CADTH 2020) oraz jedną rekomendację negatywną wydaną przez PBAC. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na nie mniejsza skuteczność brolucizumabu w porównaniu z innym lekiem anty-VEGF. W odnalezionej rekomendacji negatywnej PBAC zwraca uwagę na większą częstość występowania poważnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów stosujących brolucizumab w porównaniu z afliberceptem w badaniach klinicznych. W rekomendacji IQWIG wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania brolucizumabu w porównaniu ze stosowaniem ranibizumabu czy afliberceptu.

Dodatkowo na stronie NCPE odnaleziono informację, iż przedsiębiorstwo nie złożyło analiz HTA do NCPE, tym samym efektywność kosztowa technologii nie mogła zostać udowodniona. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Beovu (brolucizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	<p>Komitet do spraw leków CADTH (Canadian Drug Expert Committee) zaleca objęcie refundacją brolucizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, gdy zostaną spełnione następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryteria rozpoczęcia terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z uprzednio nieleczoną zdiagnozowaną łagodną do umiarkowanej postacią NAMD; • Kryteria przerwania leczenia, należy przerwać terapię brolucizumabem w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ redukcji najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w leczonym oku do mniej niż 15 liter (wartość bezwzględna) podczas dwóch kolejnych wizyt przypisywanej AMD przy braku innej patologii; ○ zmniejszenia BCVA o 30 liter lub więcej w porównaniu z poziomem wyjściowym i/lub najlepiej odnotowanym poziomem od wizyty początkowej, ponieważ może to wskazywać na słaby efekt leczenia lub występowanie zdarzeń niepożądanych lub obydwu; ○ wystąpienia dowodów na pogorszenie morfologii zmiany, pomimo leczenia, podczas trzech kolejnych wizyt; • Warunki przepisywania leku: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent powinien być pod opieką okulisty; ○ odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż osiem tygodni; • Warunki cenowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Koszt planu leczenia brolucizumabem nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego najmniej kosztownego leku refundowanego w leczeniu NAMD.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2020	<p>Korzyść z terapii brolicizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wysiękową postacią AMD rozważano biorąc pod uwagę jako komparatory ranibizumab i aflibercept.</p> <p>Nie odnaleziono badań istotnych dla oceny korzyści. W badaniach przeprowadzonych przez firmę nie udało się wdrożyć leczenia ranibizumabem lub afliberceptem zgodnie z odpowiednimi ChPL.</p> <p>Brak jest danych umożliwiających ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania brolicizumabu u dorosłych pacjentów z wysiękową postacią AMD. W związku z tym nie ma żadnej wzmianki (ang. <i>hint</i>) o korzyściach wynikających z brolicizumabu w porównaniu z ran bizumabem czy afliberceptem. Nie udowodniono zatem dodatkowej korzyści. Ostatecznie to GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) decyduje o dodatkowej korzyści.</p>
NCPE 2020	<p>Wynik szybkiego przeglądu*: Zalecana jest pełna ocena HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i efektywność kosztową brolicizumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p> <p>Przedsiębiorstwo nie złożyło analiz HTA do NCPE, tym samym efektywność kosztowa technologii nie mogła zostać udowodniona.</p> <p>*http://www.ncpe.ie/drugs/brolicizumab-beovu-hta-id-20009/ [dostęp: 14.10.2020 r.]</p>
PBAC 2020	<p>Wynik oceny: odrzucony.</p> <p>PBAC nie zalecił brolicizumabu w leczeniu pacjentów z neowaskularyzacją podsiatkówkową z powodu AMD.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na większą częstość występowania poważnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów stosujących brolicizumab w porównaniu z afliberceptem w badaniach klinicznych i uznał, że twierdzenie o nie gorszym bezpieczeństwie jest niepewne.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na anegdotyczne doniesienia American Society of Retinal Specialists (ASRS) o zamknięciu tętnicy siatkówkowej i zapaleniu wewnątrzgałkowym od czasu zatwierdzenia brolicizumabu w Stanach Zjednoczonych i uznał, że konieczna jest dalsza analiza i wyjaśnienie dotyczące bezpieczeństwa brolicizumabu.</p>
PBAC 2019	<p>Wynik oceny: odrzucony.</p> <p>PBAC nie zalecił brolicizumabu w leczeniu pacjentów z neowaskularyzacją podsiatkówkową z powodu AMD.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na większą częstość występowania poważnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów stosujących brolicizumab w porównaniu z afliberceptem w badaniach klinicznych i uznał, że twierdzenie o nie gorszym bezpieczeństwie jest niepewne.</p>
SMC 2020	<p>Brolicizumab (Beovu) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie będące przedmiotem oceny: w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem u dorosłych.</p> <p>Nie mniejsza skuteczność brolicizumabu w porównaniu z innym lekiem anti-VEGF została wykazana dla średniej zmiany najlepiej skorygowanej ostrości wzroku względem wartości początkowej do 48. tygodnia w dwóch badaniach III fazy u pacjentów z neowaskularnym AMD.</p> <p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWIG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (ang. Institute for Quality and Efficiency in Health Care); **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **SMC** - Scottish Medicines Consortium; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo			
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 06.11.2020 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Beovu (brolucizumab).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.09.2020 r., znak PLR.4500.435.2020.18.KK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993,

w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”.

Problem zdrowotny

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *Age-Related Macular Degeneration*) to choroba, w przebiegu której pojawiają się zmiany w centralnej części siatkówki (plamce żółtej), do których należą:

- obecność umiarkowanej wielkości druz (o średnicy $\geq 63 \mu\text{m}$);
- nieprawidłowości w nabłonku barwnikowym siatkówki (RPE) takie jak hipo- lub hiperpigmentacja;
- obecność którejkolwiek z cech: zanik geograficzny, neowaskularyzacja naczyńiówkowa (CNV), poliploidalna waskulopatia naczyńiówkowa, pseudodruzy siatkówkowe, proliferacja naczyńiakowata siatkówki.

Według WHO AMD stanowi trzecią, po zaćmie i jaskrze, przyczynę utraty wzroku na świecie u osób starszych, a pierwszą w krajach uprzemysłowionych. W zależności od szacunków, AMD może być dotkniętych od 30–50 mln do nawet 170 mln osób na świecie. Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu badań epidemiologicznych, wśród osób w wieku 45–85 lat, rozpowszechnienie AMD na świecie wynosi 8,7% (niezależnie od stadium). W krajach europejskich rozpowszechnienie AMD jest wyższe i wynosi 12,3%. W Polsce, według różnych źródeł, na AMD choruje 1,2–1,9 mln osób, z czego 130–140 tys. stanowią pacjenci z cięższą postacią – wAMD. Szacuje się, że z każdym rokiem przybywa około 14–20 tys. pacjentów z wAMD.

Jednym z pierwszych objawów AMD jest zamazane, niewyraźne i mniej ostre widzenie. Charakterystyczne jest również krzywienie obrazu, tzw. metamorfopsja, obniżone poczucie kontrastu oraz gorsze widzenie kolorów. Zaburzenia mogą dotyczyć jednego lub obu oczu. W przypadku, gdy objawy pojawiają się w jednym oku, początkowo mogą być one trudne do uchwycenia dla pacjenta. W miarę postępu choroby dochodzi do nasilenia wspomnianych objawów oraz pojawia mroczek w centralnym polu widzenia (ciemne pole w centrum widzenia).

Dostępne obecnie strategie leczenia pomagają zapewnić użyteczne widzenie pacjentom, istotne jest jednak właściwe zdiagnozowanie wczesnych zmian zwyrodnieniowych. Postępowanie terapeutyczne w postaci suchej AMD opiera się głównie na spowolnieniu tempa progresji zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego poprzez suplementację witaminami przeciwutleniającymi i minerałami oraz zmianę stylu życia (dieta, zaprzestanie palenia papierosów, kontrola ciśnienia krwi).

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z wAMD. Wytyczne rekomendują iniekcje doszkliskowe inhibitorów VEGF jako terapię z wyboru wskazując jednocześnie, że AFL, RAN i BVC charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem, przy czym BVC nie jest zarejestrowany do stosowania w wAMD. Jedynie amerykańskie wytyczne AAO 2019 odnoszą się do BRO wskazując na zbliżoną skuteczność do AFL w zakresie poprawy BCVA oraz przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym i zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO 2014) wskazują iniekcje doszkliskowe inhibitorów VEGF (AFL, RAN i BVC), jako terapię z wyboru we wnioskowanym wskazaniu, autorzy zaleceń nie wskazują jednak preferowanej opcji terapeutycznej. Wytyczne zwracają uwagę, że BVC nie jest zarejestrowany do stosowania w wAMD i może być podawany w chorobach okulistycznych wyłącznie na odpowiedzialność lekarza.

Celem panelu ekspertów UK 2020 było przedstawienie zaleceń i praktycznych wskazówek dotyczących ścieżki treat-and-extend (T&E) z wykorzystaniem afliberceptu, wytyczne nie odnoszą się do innych inhibitorów VEGF.

Wytyczne AAO 2019 zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF, w tym AFL, RAN, BVC (wskazanie off-label, wymagana świadoma zgoda pacjenta), które charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem. Autorzy zaleceń odnoszą się do BRO (w momencie opracowywania dokumentu BRO był w trakcie rejestracji w USA) wskazując na zbliżoną skuteczność do AFL w zakresie poprawy BCVA oraz przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym i zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF.

Wytyczne NICE 2018 zalecają terapię inhibitorami VEGF (AFL, RAN, BVC) w postaci iniekcji doszkliskowych dla pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD (brak istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa).

Finnish Current Care Guideline 2017 zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF (AFL, RAN, BVC), które charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem.

Autorzy dokumentu EURETINA 2014 zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych inhibitorami VEGF (RAN, AFL, BVC). Zwrócono uwagę, że w przypadku BVC, z uwagi na brak rejestracji w omawianym wskazaniu, konieczne jest poinformowanie pacjenta o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem tego leku.

Alternatywne technologie medyczne

„W ramach dedykowanego programu lekowego (B.70.) możliwe jest leczenie AFL lub RAN. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leki te charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. W warunkach polskich AFL otrzymuje zdecydowana większość (ponad 70%) pacjentów kwalifikujących do programu lekowego, podczas gdy RAN stosowany jest u niespełna 30% chorych. Ponadto zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne III fazy, w których skuteczność i bezpieczeństwo BRO, porównywano w sposób bezpośredni z AFL. Zatem dostępne są najwyższej jakości dowody naukowe umożliwiające porównanie BRO z AFL. W związku z powyższymi AFL będzie stanowił komparator w przedmiotowych analizach HTA.”

Wybór afliberceptu, jako komparatora, uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz jest finansowany w Polsce

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza wyników badań wykazała, że BRO charakteryzuje się zbliżoną skutecznością w stosunku do AFL w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych (ostrości wzroku), w tym do:

- średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), mierzonej liczbą liter odczytanych w skali ETDRS, zarówno po 48 (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i 96 tygodniach terapii (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 1,14 [0,84; 1,54] i RR = 1,08 [0,80; 1,47] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach);
- odsetka pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach).

Terapia BRO przyczyniała się natomiast do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad AFL odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby, w szczególności do:

- obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) i/lub podsiatkówkowego (SRF) (RR = 0,64 [0,56; 0,73] i RR = 0,65 [0,55; 0,76]), w tym obecności SRF (RR = 0,50 [0,41; 0,61] i RR = 0,50 [0,40; 0,63] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- obecności płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (sub-RPEF) (RR = 0,61 [0,48; 0,77] i RR = 0,75 [0,59; 0,94] po 48 i 96 tygodniach terapii);
- zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego znamiennej statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym (CST) (WMD = -39,23 [-52,06; -26,39] i WMD = -28,34 [-44,30; -12,38] po 48 i 96 tyg. terapii).

Jednocześnie metaanaliza wyników wykazała, że średnia liczba iniekcji doszkliskowych była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku podania BRO niż AFL w 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]). Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV). Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w 96-tygodniowym horyzoncie czasowym w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych:
 - ogółem (RR = 1,00 [0,97; 1,04],
 - okulistycznych (RR = 1,05 [0,95; 1,15]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,05 [0,87; 1,27]) i związanych z procedurą podania leku (RR = 1,01 [0,82; 1,25]),
 - nieokulistycznych (RR = 0,99 [0,94; 1,05]), w tym związanych z leczeniem (RR = 1,00 [0,45; 2,21]) i związanych z lekiem (RR = 1,50 [0,42; 5,29]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,86 [0,72; 1,02]).

BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększało natomiast ryzyko: ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]), jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]). Zdarzenia niepożądane, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]). Ponadto z terapią BRO w porównaniu z AFL może wiązać się zwiększone ryzyko:

- mętów w ciele szklistym (RR = 1,76 [1,04; 2,98]);
- zapalenia wewnątrzgałkowego ogółem (RR = 5,33 [2,24; 12,66]);
- zapalenia błony naczyniowej oka (RR = 10,98 [1,42; 84,87]);
- przedarcia nabłonka barwnikowego (RR = 2,50 [1,11; 5,63]).

Należy przy tym dodać, że zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badań, większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i poddawało się leczeniu miejscowymi kortykosteroidami lub lekami przeciwzapalnymi, a zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano bardzo rzadko. Jednocześnie terapia BRO w stosunku do AFL przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zaćmy (RR = 0,55 [0,36; 0,85]) i raportowanych łącznie zaćmy lub zmętnienia soczewki (RR = 0,61 [0,43; 0,88]).

Obserwowane różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami (BRO vs AFL) nie prowadziły jednak do zwiększonego ryzyka przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ocenianych:

- ogółem (RR = 1,45 [0,85; 2,48]), jak i
- o charakterze okulistycznym (RR = 1,31 [0,69; 2,49]).

Dane przeanalizowane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, że raportowane zdarzenia z codziennej praktyki klinicznej, nie odbiegają charakterem ani częstością od tych opisanych w ramach badań klinicznych. Wskazuje się jednak na możliwość wystąpienia rzadkich zdarzeń niepożądanych, tj. zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki, które mogą prowadzić do poważnej utraty wzroku.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, m. in.:

- Wszystkie badania RCT włączone do analizy zostały zaprojektowane w celu wykazania, że BRO jest nie gorszy od AFL w odniesieniu do średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (analiza non-inferiority, z marginesem wynoszącym -4 litery dla dolnej granicy 95%CI w badaniach HAWK/HARRIER i -5 liter w OSPREY). W badaniu HAWK w przypadku wykazania non-inferiority założono przeprowadzenie analizy testującej przewagę BRO nad AFL w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych oceniających parametry anatomiczne oka.
- Zidentyfikowane badania przeprowadzone zostały w populacji odbiegającej nieco od tej zdefiniowanej na potrzeby refundacji. W szczególności rozbieżności dotyczą zakresu ostrości wzroku pacjentów kwalifikujących się do leczenia.
- W zakwalifikowanych pracach AFL podawany był w stałych, 8-tygodniowych, odstępach pomiędzy iniekcjami, pomimo że program lekowy po roku terapii dopuszcza stosowanie AFL w schemacie PRN, a więc w zależności od aktywności choroby, stąd istnieje obawa, że przedstawione porównanie nie przekłada się w sposób bezpośredni na praktykę kliniczną.
- Badania obejmują wyłącznie populację pacjentów wcześniej nieleczonych. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu nie ma jednak przeciwwskazań, aby BRO stosować u pacjentów już wcześniej poddanych terapii anty-VEGF.

- Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.
- W badaniach HAWK i HARRIER w przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej, w grupie leczonej brolucizumabem, w której zmieniono leczenie z q12w na q8w w oparciu o ocenę aktywności choroby, nie było możliwości powrotu do leczenia q12w.
- Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-VEGF w przypadku pacjentów z chorobą obejmującą oboje oczu. Zgodnie z ChPL Beovu: „Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolucizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu”.

Szczegółowo ograniczenia przedstawiono w Rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności brolucizumabu w porównaniu z afliberceptem w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na „brak bezpośredniego przełożenia danych dotyczących poprawy parametrów anatomicznych na jakość życia pacjentów z wAMD”. Dodatkowo Wnioskodawca zaznacza: „Finalnie w analizie klinicznej wykazano, że terapia BRO jest nie gorsza od AFL w odniesieniu do parametrów wzrokowych w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.” W analizie klinicznej Wnioskodawcy, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania bezpośrednio porównujące BRO z przyjętym komparatorem – AFL. Dla niektórych punktów końcowych badań wykazano istotnie statyczne różnice między BRO a AFL. Istnieje niepewność odnośnie wyboru przez Wnioskodawcę techniki analitycznej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości BRO nad AFL w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ceny zbytu netto preparatu Beovu, przy której koszt jego stosowania

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD), spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL

w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, związane z finansowaniem BRO mogą ulec zmniejszeniu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (SMC 2020), jedną warunkowo pozytywną rekomendację (CADTH 2020) oraz jedną rekomendację negatywną wydaną przez PBAC. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na nie mniejszą skuteczność brolucizumabu w porównaniu z innym lekami anti-VEGF. W odnalezionej rekomendacji negatywnej PBAC zwracano uwagę na większą częstość występowania poważnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów stosujących brolucizumab w porównaniu z afliberceptem w badaniach klinicznych. W rekomendacji IQWiG wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania brolucizumabu w porównaniu ze stosowaniem ranibizumabu czy afliberceptu.

Dodatkowo na stronie NCPE odnaleziono informację, iż przedsiębiorstwo nie złożyło analiz HTA do NCPE, tym samym efektywność kosztowa technologii nie mogła zostać udowodniona.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).	TAK	-
Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: analiza kliniczna w zakresie skuteczności wskazuje, iż metaanaliza wyników wykazała, że u istotnie mniejszej liczby pacjentów leczonych BRO występuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL po 16 tygodniach leczenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u pacjentów leczonych BRO w stosunku do pacjentów leczonych AFL. Mając powyższe na uwadze można wnioskować, iż zastosowanie ocenianych technologii lekowych w ramach uzgodnionego programu lekowego (w szczególności mając na względzie kryteria wyłączenia z programu), będzie wiązało się z uzyskiwaniem odmiennych wyników zdrowotnych w zależności od zastosowanej terapii. W związku z powyższym nie spełniony jest cały § 5. Rozporządzenia.	TAK	Uwagi dot. wyboru techniki analitycznej przedstawiono w rozdz. 5.3.1. "Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy".
W analizach nie odniesiono się do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia).	TAK	Komentarz do okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w rozdz. 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”.
	TAK	-
Nie wszystkie przedłożone analizy zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. Pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie wpływu na budżet nie przedstawiono autorów raportu technicznego do modelu CUA (pozycja nr 19 w bibliografii).	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dugel 2019	Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, HAWK and HARRIER Study Investigators. (2019) HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i>
Dugel 2020	Dugel, Pravin U., et al. "HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration." <i>Ophthalmology</i> (2020).
NCT02307682	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682 (19.12.2019).
NCT02307682	(2017) A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Three-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02307682/Prot_000.pdf .
NCT02434328	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328 (2017) A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6 mg Versus Afliberceptin Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/28/NCT02434328/Prot_000.pdf .
PTJA09	(2020) Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age related macular degeneration (AMD). Project ID: PTJA09. EUnetHTA
Raport EMA	(2020) Assessment report. Beovu. EMA/23630/2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf .
Raport FDA	FDA. (2017) Brolucizumab Clinical Review - 761125Orig1s000. (19.12.2019)
Singh 2019	Singh RP, Wykoff CC, Tadayoni R, Ogura Y, Koh AHC, Holz FG, Hamilton R, Tanzer D, Weissgerber G, Alam J, Dugel PU. (2019) Visual and expanded anatomical outcomes for brolucizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER. <i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i> 60(9):5194–5194.
VIEW 1 i VIEW 2	Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. <i>Ophthalmology</i> . 2014 Jan;121(1):193-201.
Ye 2020	Ye, Lu, et al. "Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis." <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> 11 (2020): 2040622320953349.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAO 2019	Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G. (2019) Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. <i>Ophthalmology</i> S0161642019320913.
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Version: 1.0. Publication Date: May 2020 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0632%20Beovu%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20%E2%80%93%20May%2025%2C%202020%20for%20posting.pdf [dostęp: 14.10.2020 r.]
EURETINA 2014	Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F, European Society of Retina Specialists. (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). <i>Br J Ophthalmol</i> 98(9):1144–1167.
FCCG 2017	Tuuminen R, Uusitalo-Järvinen H, Aaltonen V, Hautala N, Kaipainen S, Laitmäki N, Ollila M, Rantanen J, Välimäki S, Sipilä R, Laukkala T, Komulainen J, Tommila P, Immonen I, Tuulonen A, i in. (2017) The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration. <i>Acta Ophthalmol</i> 95:1–9
IQWiG 2020	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab(neovascular age-related macular degeneration) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Extract. Version 1.1. 28 July 2020. file:///C:/Users/M61E0-1.RED/AppData/Local/Temp/A20-23_Brolucizumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-1-1.pdf [dostęp: 14.10.2020 r.]
NICE 2018	(2018) Age-related macular degeneration. NICE guideline (NG82). National Institute for Health and Care Excellence https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853 [dostęp: 06.11.2020 r.]

PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document–November2019 PBAC Meeting. Brolucizumab: Solution for intravitreal injection 19.8 mg in 0.165 ml pre-filled syringe; Beovu®. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/brolucizumab-psd-november-2019.pdf [dostęp: 14.10.2020 r.]
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document–March 2020PBAC Meeting. Brolucizumab: Solution for intravitreal injection 19.8 mg in 0.165 ml pre-filled syringe; Beovu®. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/brolucizumab-psd-march-2020.pdf [dostęp: 14.10.2020 r.]
PTO 2014	(2014) Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Polskie Towarzystwo Okulistyczne.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium. SMC2272. brolucizumab 120mg/mL solution for injection in pre-filled syringe (Beovu®). 07 August 2020. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5364/brolucizumab-beovu-final-august-2020-amended-180820-for-website.pdf [dostęp: 14.10.2020 r.]
UK 2020	Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, Mehta H, Narendran N, Patel PJ, Parmar N, Jain N. (2020) Recommendations by a UK expert panel on an afl bercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Eye1–10
Pozostałe publikacje	
Baumal 2020	Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John VJ, Rich RM, Chaudhry N, Lakhanpal RR, Oellers PR, Leveque TK, Chittum ME, Gonzalez AE, Bacci T, Rutledge B, i in. (2020) Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. OphthalmologyS0161642020303717.
ChPL Beovu	Charakterystyka Produktu Leczniczego Beovu. Ostatnia aktualizacja 22.10.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Eylea	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea. Ostatnia aktualizacja: 12.10.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Lucentis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis. Ostatnia aktualizacja: 23.10.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf
Colijn 2017	Col jn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Korb C, Erke MG, Bron A, Anastasopoulos E, Meester-Smoor MA, Segato T, Piermarocchi S, i in. (2017) Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. Ophthalmology 124(12):1753–1763.
Flaxel 2019	Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G. (2019) Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. OphthalmologyS0161642019320913.
Grabska-Liberek 2008	Grabska-Liberek I, Jamroz-Witkowska A, Wasyluk J. (2008) Jaskra pierwotna otwartego kąta i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako główne przyczyny nieodwracalnej utraty wzroku we współczesnym świecie. Nowe możliwości diagnostyki i terapii. Postępy Nauk Medycznych (1):42–48.
Jankowska-Lech 2013	Jankowska-Lech I, Grabska-Liberek I, Krzyżewska-Niedziałek A, Pietruszyńska M. (2013) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – choroba starzejących się społeczeństw. Postępy Nauk Medycznych 26(12):868-873.
Novartis 2020	https://www.novartis.com/news/media-releases/us-fda-approves-updated-novartis-beovu-label-include-additional-safety-information
Nowak 2007	Nowak JZ, Bienias W. (2007) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. Postępy Hig Med Dosw 61:83–94.
Partyka 2015	Partyka O, Wysocki MJ. (2015) Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyczna w Polsce. Przegląd Epidemiologiczny 69:905–908.
Przewodnik postępowania RCO	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik postępowania. Na podstawie The Royal College of Ophthalmologist. (2015)
Samoliński 2015	Samoliński B (red.), Gierczyński J (red.). (2015) Okulistyka i choroby siatkówki. W aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się. Fundacja na Rzecz Zdrowego Starzenia się Dostęp: https://fpbb.pl/user_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport_okulistyka_i_choroby_siatkowki.pdf .
FDA Beovu	FDA. (2019) Brolucizumab Highlights of prescr bing information - BLA 761125. (19.12.2019).
Szmurło 2012	Szmurło D, Fundament T, Kopeć G, Brzyski D, Władysiek M, Łanda K. (2012) Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe. Najważniejsze problemy związane z dostępem do świadczeń okulistycznych. CEESTAHC.
Wałek 2017	Wałek E, Przeździecka-Dotyłk J, Misiuk-Hojło M. (2017) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem: kliniczno- patologiczne spektrum choroby i współczesne metody terapii. Geriatria 11:11.
WHO	Blindness and vision impairment prevention. Age-related macular degeneration. WHO Dostęp: https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html .
Wong 2014	Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2(2):e106-116.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego: "Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 3. Analiza kliniczna: "Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna: "Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 5. Analiza wpływu na budżet: "Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem", [REDACTED] wersja 1.0, Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla Beovu (brolucizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.37.2020.MR_PK.13.