



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Beovu (brolocizumab)
w ramach programu lekowego:**

Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki
(ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. leczenie
pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4231.1.2022

Data ukończenia: 04.01.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 ze zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 ze zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 ze zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAO	American Academy of Ophthalmology
ADA	American Diabetes Association
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AESI	Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
AFL	Aflibercept
AKL	Analiza kliniczna
AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BRO	Brolucizumab
BSE	Najlepsza ostrość widzenia (ang. <i>best seeing eye</i>)
CAD	Dolar Kanadyjski
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CI-DME	Cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem centrum plamki (ang. <i>center-involving diabetic macular edema</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CME	Postać torbielowata obrzęku plamki (ang. <i>cystoid macular edema</i>)
CRT	Centralna grubość siatkówki (ang. <i>central retinal thickness</i>)
CSFT	Grubość centralnej części siatkówki (ang. <i>central subfield thickness</i>)
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. <i>clinically significant macular edema</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DD	Średnica tarczy nerwu wzrokowego (ang. <i>disc diameter</i>)
df	Stopnie swobody (ang. <i>degrees of freedom</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>)
dQALY	Zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>discounted quality-adjusted life-years</i>)
DRCR.net	The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRIL	Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (ang. <i>disorganization of the inner retinal layers</i>)
DRSS	Skala oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>)
DRT	Postać gąbczasta (rozlana) obrzęku plamki (ang. <i>diffuse retinal thickening</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicine Agency)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUR	Euro
FA	Angiografia fluoresceinowa (ang. <i>fluorescein angiography</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GKS	Glikokortykosteroidy
HbA1c	Hemoglobina glikowana

HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICO	International Council of Ophthalmology
IDE	International Diabetes Federation
IL	interleukina
ILM	Błona graniczna wewnętrzna (ang. <i>internal limiting membrane</i>)
IRF	Płyn śródsiatkówkowy (ang. <i>intra-retinal fluid</i>)
IS	Istotność statystyczna
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i>)
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi internetowych (ang. <i>interactive web response system</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LOCF	Ostatnia przeprowadzona obserwacja (ang. <i>last observation carried forward</i>)
logMAR	logarytm minimalnego kąta rozdzielczości (ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>)
LPC	Fotokoagulacja laserowa (ang. <i>laser photocoagulation</i>)
LSU	Jednostki lipasemiczne (ang. <i>lipasemic units</i>)
MCP	Białko chemotaktyczne monocytów (ang. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
ME	Obrzęk plamki (ang. <i>macular edema</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNT	Liczba (pacjentów) konieczna do leczenia (ang. <i>number needed to treat</i>)
NPDR	Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (ang. <i>non-proliferative diabetic retinopathy</i>)
OCT	Optyczna tomografia koherencyjna (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PDR	Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
PRP	Fotokoagulacja siatkówki (ang. <i>pan-retinal photocoagulation</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>),
RAN	Ranibizumab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelium</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SD-OCT	Spektralna koherentna tomografia optyczna (ang. <i>spectral domain optical coherence tomography</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SMPT	System Monitorowania Programów Lekowych
SRD	Postać surowicza obrzęku płamki (ang. <i>serous retinal detachment</i>)
SRF	Płyn podsiatkówkowy
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	Dolar Amerykański
VA	Ostrość widzenia (ang. <i>visual acuity</i>)
VAT	Podatek od towarów i usług
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	World Health Organization
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WSE	Najgorsza ostrość widzenia (ang. <i>worst seeing eye</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – BRO vs AFL – KITE + KESTREL	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa BRO vs AFL – KITE + KESTREL	42
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności – BRO vs AFL – KINGFISHER	44
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – BRO vs AFL – KINGFISHER	46

4.2.1.5.	Wyniki analizy skuteczności – BRO vs RAN	47
4.2.1.6.	Wyniki analizy bezpieczeństwa BRO vs RAN	48
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	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	85
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	86
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	93
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	95
14.	Źródła.....	96
15.	Załączniki.....	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1422.2022.20.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Beovu, Brolucizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp. strzyk. 0,165 ml, kod GTIN: 07613421034993
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 pkt.2 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego (APD jest osobnym dokumentem)
-

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2022 r., znak PLR.4500.1422.2022.20.KKL (data wpływu do AOTMiT 21.10.2022 r.), 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, ze zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu.

- **Beovu, Brolucizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp. - strzyk. 0,165 ml, kod GTIN: 07613421034993**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.11.2022 r., znak WS.4231.1.2022.DD. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.12.2022 r. pismem pn. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie WS.4231.1.2022.DD.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.

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, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp. strzyk. 0,165 ml, kod GTIN: 07613421034993
Kod ATC	Kod ATC: S01LA06. Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne
Substancja czynna	Brolucizumabum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego
Dawkowanie	6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek, a następnie jedno wstrzyknięcie co 12 tygodni (3 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej 2 miesiące od serii 5 dawek nasycających leku. Lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami (wydłużać lub skracać minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu)
Droga podania	Wstrzyknięcie do ciała szklistego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa. Nasilone przesyłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w gałce ocznej i obrzękiem siatkówki. Brolucizumab 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, brolucizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.
Specjalne środki ostrożności	Przechowywanie: Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w szczelnie zamkniętym blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Przed użyciem nieotwarty blister może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin. Przygotowanie do stosowania: Ampułko-strzykawka zawiera więcej leku niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,165 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią dawki, znajdującą się na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 6 mg brolucizumabu). Ampułko-strzykawka jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Źródło: ChPL Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, wniosek

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020 wydane przez Europejską Agencję Leków, nr EU/1/19/1417/002 (aktualizacja ChPL 6.04.2022).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age related macular degeneration, AMD), • zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. diabetic macular edema, DME) – lek został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej, w tym wskazaniu z dniem 28 marca 2022 r.;
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek jest dodatkowo monitorowany (oznakowany czarnym odwróconym trójkątem), co oznacza, że lek jest monitorowany starannie, niż inne leki. Zbierane są dowody kliniczne o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania tego leku oraz profilu korzyści do ryzyka podczas stosowania w codziennej praktyce medycznej. Jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest to nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to, że lek jest niebezpieczny Wymagane jest przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR), pierwszy po upływie 6 miesięcy od wprowadzenia do obrotu. Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przygotowania planu zarządzania ryzykiem (<i>risk management plan</i>) oraz dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka: zapewnienie materiałów edukacyjnych w postaci przewodników dla pacjentów w formie pisemnej i video dla wszystkich ośrodków stosujących lek.

Źródło: ChPL Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2020 z dnia 30 listopada 2020 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach wspólnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Na podstawie analizy badań pierwotnych z wnioskowaną technologią, Rada Przejrzystości uznaje, iż jest ona równie skuteczna jak dotychczas stosowane w tym wskazaniu. Z uwagi na możliwość monitorowania wpływu terapii na widzenie centralne pacjenta, Rada uważa za zasadne wprowadzenie mechanizmu refundacji opartego o zasadę „płacenia za wynki” w odniesieniu do technologii objętych programem lekowym B.70.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 86/202 z dnia 4 grudnia 2020 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, [redacted] <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Najnowsze wytyczne zalecają stosowanie ocenianej technologii w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Terapia brolicizumabem przyczyniała się do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad afliberceptem odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy brolicizumabem i afliberceptem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI SIATKÓWKI (ICD-10: H35.3, H36.0) w części B. LECZENIE PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PŁAMKI (DME)”
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1235.0 Brolucizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, tj.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Obecność rozlanego, klinicznie znamienego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza); 2) Wiek powyżej 18 roku życia; 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 5) Stężenie HbA1c \leq 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem/ran bizumabem lub deksametazonem; 6) Leczenie bawacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c $>$9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c \leq 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia; 7) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej; 8) Brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąk, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 9) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; 10) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; 11) Brak neowaskularyzacji tętniaki; 12) Brak jaskry neowaskularnej; 13) Uregulowane ciśnienie wewnętrzne; 14) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 15) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), b) DRIL w obszarze poddołkowym, c) makulopatia niedokrwienna. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.4, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 4 miesiące w przypadku bewacyzumabu, afliberceptu, ranibizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku płamki iniekcjami doszkliskowymi bewacyzumabu, afliberceptu, ranibizumabu lub deksametazonu w postaci implantu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w JGP B84 lub b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych <p>- 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>

<p>Inne elementy programu lekowego</p>	<p>Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub pacjenci leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu (zaświadczenie od lekarza prowadzącego) otrzymania co najmniej 5 iniekcji anti-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p>
-----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.1.2.3. Ocena analityków 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 brolucizumabu do istniejącego programu B.70 Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki, część B. Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: H36.0- retinopatia cukrzycowa

Konwencjonalnie, obrzęk plamki (ang. Macular Edema, ME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. Disc Diameter – średnica tarczy nerwu II: 1500 μm) od centrum dołączka plamki siatkówki oka.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME / Diabetic Macular Oedema, DMO) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znaczącego obrzęku plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki wyróżnia się:

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

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Klasyfikacja

Obrzęk plamki klasyfikować można jako:

- ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, zwłaszcza mikrowłośniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających jakby granice obrzęku;
- rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrowłośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym, ma z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków;
- cystoidalny (torbielowaty), często związany z rozlanym obrzękiem, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie spłotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatów kwiatu;
- mieszany – łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

W zależności od etiologii, obrzęk plamki może również zostać określony jako niedokrwienny (spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych), wysiękowy, mieszany albo wywołany przez trakcję szkliskowo-siatkówkową.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Epidemiologia

DME może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Szacuje się, że po 25 latach występowania cukrzycy typu 1 cukrzycowy obrzęk plamki rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% pacjentów leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia oraz, że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Etiologia i patogeneza

U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi uszkadza drobne naczynia krwionośne siatkówki, przez co pozbawia ją niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń.

Na skutek tych zmian płyn i inne składniki krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki.

Zaobserwowano m.in., że w wyniku przedłużającego się niedotlenienia siatkówki dochodzi do wytwarzania przez nią różnych cytokin prozapalnych, w tym VEGF, które promują neowaskularyzację i wyciek z naczyń. Uważa się, że przyczynia się to do utraty widzenia w przebiegu DME. W konsekwencji, antagonizowanie patologicznego wzrostu naczyń siatkówki i zwiększonej ich przepuszczalności, którego mediatorem jest VEGF, może pomóc w stabilizacji widzenia lub jego poprawie.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Obraz kliniczny

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

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD1) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki.

Diagnostyka

Badanie przedmiotowe w diagnostyce i monitorowaniu DME powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku,
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego,
- gonioskopię (badanie kąta przesączania),
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
- angiografię fluoresceinową (ang. Fluorescein Angiography, FA),
- optyczną koherentną tomografię (ang. Optical Coherence Tomography, OCT).

Ocena ostrości wzroku, czyli zdolności widzenia dwóch punktów jako odrębne, jest bardzo istotna w analizie zaawansowania choroby i efektów jej leczenia. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej – w tym pierwszym przypadku jest określana jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA). W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS.

Ostrość wzroku badana za pomocą tablicy Snellena wyrażana jest jako ułamek, którego licznik oznacza odległość badanego od tablicy, z kolei mianownik – rozmiar najmniejszej litery, jaka może zostać prawidłowo przeczytana. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy jako np. 5/5 (lub 20/20 w krajach anglosaskich) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0). W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter. Uzyskane wyniki określające ostrość wzroku mogą się różnić w zależności od sposobu przeprowadzenia pomiaru i sposobu ich prezentacji.

Tabela poniżej przedstawia ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi – ułamków Snellena, logMAR (minimalnej rozdzielczości kątowej) oraz ETDRS Letter Scores.

Tabela 6. Ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi

Parametr	Ułamek Senllena	Ułamek dziesiętny	logMAR (minimalna rozdzielczość kątowa) =-1xlog(ułamek Snellena)	logMAR (minimalna rozdzielczość kątowa) =-1xlog(ułamek Snellena)
Prawidłowa ostrość wzroku	20/10	2,00	-0,30	100
	20/15	1,33	-0,12	91
	20/16	1,25	-0,10	90
	20/20	1,00	0,00	85
	20/25	0,80	0,10	80
Łagodne zaburzenie ostrości wzroku	20/32	0,63	0,20	75
	20/40	0,50	0,30	70
	20/50	0,40	0,40	65
	20/60	0,33	0,48	61
Umiarkowane zaburzenie ostrości wzroku	20/70	0,29	0,54	58
	20/80	0,25	0,60	55
	20/100	0,20	0,70	50
	20/125	0,16	0,80	45
	20/160	0,13	0,90	40
Ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/200	0,10	1,00	35
	20/250	0,08	1,10	30
	20/320	0,06	1,20	25
	20/400	0,05	1,30	20
Bardzo ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/500	0,04	1,40	15
	20/640	0,03	1,51	10
	20/800	0,02	1,60	5
Prawie ślepotą	20/2000	0,01	2,00	2

Należy również przeprowadzić badanie podmiotowe, podczas którego określone zostaną: typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów, wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża) oraz stosowane leki.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Leczenie i cele leczenia

Nie ma skutecznej, powszechnie uznawanej metody leczenia przyczynowego retinopatii cukrzycowej. Niezbędną metodą jest odpowiednia kontrola metaboliczna cukrzycy. Intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i spowalnia progresję retinopatii zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Właściwa kontrola glikemii zmniejsza ryzyko progresji do ciężkiej NPDR i PDR, częstość występowania obrzęku plamki oraz potrzebę panretinalnej fotokoagulacji laserowej. Regularnie prowadzone badania okulistyczne z dokładną oceną stanu siatkówki pozwalają zmniejszyć ryzyko ciężkich powikłań retinopatii cukrzycowej,

zagrożających utratą wzroku. W poniższej tabeli przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego w cukrzycowym obrzęku siatkówki.

Tabela 7. Algorytm postępowania terapeutycznego w cukrzycowym obrzęku siatkówki.

Rodzaj obrzęku siatkówki	Schemat leczenia
Ogniskowy	Laseroterapia siatkówki (ogniskowa)
Rozlany	Laseroterapia siatkówki (rozsianą, typu „grid”) + doszkliskowa iniekcja anti-VEGF lub triamcynolon
Trakcyjny	Witrektomia (z lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki)
Niedokrwienny	Laseroterapia obwodu siatkówki + doszkliskowa iniekcja anti-VEGF

Leczenie farmakologiczne:

- Inhibitory VEGF - w praktyce klinicznej stosuje się np. ranibizumab 0,3 mg lub 0,5 mg, bewacyzumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg. Istotą działania tej grupy leków w retinopatii cukrzycowej jest hamowanie patologicznego nowotworzenia naczyń oraz krwawień i przecieku z naczyń krwionośnych.
- Glikokortykosteroidy (GKS) - w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki stosowane są iniekcje GKS (do ciała szklistego lub okołogałkowe) oraz wszczepienia uwalniających te leki implantów doszkliskowych.
- Inne leki - witamina E, przeciwciała powstawaniu i progresji zaćmy. Kwas acetylosalicylowy chroni naczynia siatkówki i przeciwdziała mikroangiopatii.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku siatkówki, w tym cukrzycowego obrzęku siatkówki. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej [ICD-10 WHO, ICD-10 Pol]. Pacjenci ci mogą jednak być przypisani również do kodu H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki, H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki oraz H35.3: Zwyródnienie siatkówki i bieguna tylnego.

Początkowo pacjenci byli leczeni w ramach procedury JGP B.84, następnie w ramach programu lekowego B.120 Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki. Obecnie pacjenci są leczeni w ramach nowej wersji programu B.70 Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (od 07.2022 r. - część B.). Poniżej przedstawiono wykaz świadczeń dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki.

Tabela 8. Wykaz świadczeń obejmujących leczenie pacjentów z chorobami siatkówki.

Symbol świadczenia	Opis świadczenia	Populacja	Substancja lecznicza
B.84	Małe zabiegi witreoretinalne. Podanie bewacyzumabu u pacjentów z AMD (35.3 zwyródnienie siatkówki i bieguna tylnego) w ramach 99.293 wstrzyknięcie rekombinowanych białek (dotyczy pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego: leczenie AMD)	Pacjenci z AMD	Bewacyzumab
B.70 od 2015 r.	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyródnienia siatkówki związanej z wiekiem (AMD)	Pacjenci z AMD	Aflibercept, ranibizumab brolucizumab - 2021
B.120 od 07.2021 r. do 30.06.2022 r.	Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki	Pacjenci z DME	Bewacyzumab, aflibercept deksametazon
B.70 nowy od 07.2022 r.	Część A. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyródnienia siatkówki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) Część B. Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki	Część A. Pacjenci z AMD Część B. Pacjenci z DME	Część A. aflibercept brolucizumab, ranibizumab Część B. bewacyzumab aflibercept, deksametazon ranibizumab

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.120. Leczenia pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10 H35.3, H36.0) – w części B programu, tj. Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME).


Tabela 9. Liczba pacjentów leczona w programie B.120. Dane Wnioskodawcy

Linia trendu	Aktualna liczba pacjentów w programie lekowym B.120		Prognoza liczby pacjentów w programie lekowym B.120	
	2021	2022	2023	2024
logarytmiczna	481	2 532	3 732	4 583
liniowa			4 583	6 634
potęgowa			6 718	13 400
wykładnicza			13 292	69 907

Dane od ekspertów klinicznych:

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych epidemiologicznych przedstawionych przez ekspertów dotyczące populacji docelowej objętej wnioskiem (dorośli pacjenci z klinicznie znamienym cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)). Eksperti, którzy przesłali opinie, a nie zostali wskazani w poniższej tabeli, nie przesłali danych w ww. zakresie.

Tabela 10. Dane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których spełnione zostaną wskazane poniżej kryteria włączenia*	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Okolo 200 000	Okolo 10 000	Okolo 20% (2 000)	Nie ma Krajowego Przesiewu Retinopatii oraz jej rejestru. Dane są szacunkowe w oparciu o własne obserwacje i mogą być zaniżone. Skala problemu jest znacznie wyższa niż to wynika z dostępnych źródeł.

* - szczegółowe kryteria jakie powinni spełniać pacjenci:

- 1) Obecność rozlanego, klinicznie znamienego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);
- 2) Wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- 5) Stężenie HbA1c \leq 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem/ran bizumabem lub deksametazonem;
- 6) Leczenie bawacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c $>$ 9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c \leq 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia;
- 7) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
- 8) Brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- 9) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- 10) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
- 11) Brak neowaskularyzacji tęczówki;
- 12) Brak jaskry neowaskularnej;
- 13) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- 14) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- 15) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nierokujących poprawy po leczeniu anti- VEGF takich jak:
 - a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
 - b) DRIL w obszarze poddołkowym,
 - c) makulopatia niedokrwienna.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://pto.com.pl>),
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://cukrzyca.info.pl>),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>),
- The European Society of Retina Specialists (<https://www.euretina.org>),
- American Academy of Ophthalmology (<http://www.icoph.org/>),
- American Diabetes Association (<https://www.diabetes.org/>).
- Baza *Tripdatabase.com*

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.12.2022 r. Odnaleziono łącznie 9 dokumentów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje pochodzące z analizy wnioskodawcy zostały zweryfikowane z dokumentami źródłowymi.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ADA 2022 USA</p>	<p>Zalecenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doszkliskowe iniekcje leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (anty-VEGF) wskazane są jako pierwsza linia leczenia w większości oczu z cukrzycowym obrzękiem plamki obejmującym centrum nerwu wzrokowego i upośledzeniem ostrości wzroku. (zalecenie A) • Fotokoagulacja plamki i doszkliskowe wstrzyknięcia kortykosteroidu są rozsądnymi metodami leczenia oczu z utrzymującym się cukrzycowym obrzękiem plamki pomimo wcześniejszej tearpii anty-VEGF lub którzy się do niej nie kwalifikują. (Zalecenie A) <p>Obecnie stosuje się trzy leki anty-VEGF: bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept.</p> <p>W przypadku oczu, które mają dobre widzenie (20/25 lub lepsze) pomimo cukrzycowego obrzęku plamki, ścisłe monitorowanie i rozpoczęcie leczenia anty-VEGF w przypadku pogorszenia widzenia zapewnia podobne 2-letnie wyniki leczenia w porównaniu z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia anty-VEGF.</p> <p>W przypadku oczu, u których utrzymuje się cukrzycowy obrzęk plamki pomimo leczenia anty-VEGF, korzystne może być zastosowanie fotokoagulacji laserowej lub dożylniej terapii kortykosteroidami. Oba te sposoby leczenia są również rozsądnymi metodami pierwszego wyboru u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do preparatów anty-VEGF, np. ciąży.</p>
<p>AAO 2022</p>	<p>Iniekcje doszkliskowe leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (anty-VEGF) są skuteczne w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z utratą wzroku. W obecnej chwili fotokoagulacja laserowa pozostaje preferowaną metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki bez zajęcia ośrodka, a fotokoagulacja siatkówki (ang. pan-retinal photocoagulation, PRP) jest podstawową metodą leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (ang. proliferative diabetic retinopathy, PDR).</p> <p>Liczne, wysokiej jakości badania kliniczne wykazały, że terapia anty-VEGF preparatami: aflibercept, ranibizumab i bewacyzumab, jest bardziej skuteczna w poprawie widzenia w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek (CI-DME) niż monoterapia laserem ogniskowym. Protokół T DRCR – badanie typu head-to-head porównujące bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept, wykazało skuteczność wszystkich trzech leków przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CI-DME.</p> <p>W badaniach YOSEMITE i RHINE wykazano, że pacjenci otrzymujący faricimab-svoa w leczeniu DME w dawkach co 8 tygodni wykazywali nie gorszy przyrost ostrości wzroku niż pacjenci otrzymujący aflibercept w dawkach co 8 tygodni. Vabysmo (faricimab-svoa) został zatwierdzony przez FDA 28 stycznia 2022 roku, jest to humanizowane, dwuswoiste przeciwciało monoklonalne do stosowania dożylnego (IVT), które działa poprzez podwójne hamowanie zarówno angiopoetyny-2 (ANG-2), jak i czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A), w leczeniu pacjentów z DME.</p>
<p>PTD 2022</p>	<p>Metody leczenia</p> <p>Do metod leczenia retinopatii cukrzycowej zalicza się:</p> <p>1. Intensyfikacja leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, w pierwszej kolejności przy zastosowaniu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora AT1, i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej (fenofibrat, statyny). Kwas acetylosalicylowy - podawany w celach kardioprotekcyjnych – nie jest przeciwwskazany u chorych z retinopatią i nie stanowi zagrożenia wystąpienia wylewów dosiatkówkowych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. W cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecany leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa.</p> <p>3. Terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste):</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiednio wcześniej wykonana terapia laserowa siatkówki hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej; - rodzaje fotokoagulacji laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> • podprogowa (głównie mikropulsowa) - bez koagulacji tkankowej, stosowana w obrzęku plamki bez jej znacznego pogrubienia ostrości wzroku, • ogniskowa - zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka, • typu grid - w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne, • panfotokoagulacja - zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. <p>4. Doszkliskowe lub okołogałkowe steroidy - triamcynolon, deksametazon lub octan fluocinolonu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt.</p> <p>5. Witrektomia: - wskazania: <ul style="list-style-type: none"> • krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia, • trakcje szkliskowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku plamki, • zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami. </p> <p>6. W przypadkach nieodwracalnych zaburzeń widzenia konieczne jest przeprowadzenie konsultacji/rehabilitacji dla osób źle widzących lub ociemniałych.</p> <p>7. W łagodnej i umiarkowanej postaci retinopatii przebiegającej z obecnością wysięków twardych można stosować sulodeksyd w dawce 250 LSU 2 razy na dobę.</p> <p>Najważniejsze rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> • Optymalizacja kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego oraz lipemii zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej. [A] • Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy powinno być wykonane nie później niż po 5 latach u dorosłych z typem 1 cukrzycy i bezpośrednio po rozpoznaniu cukrzycy typu 2. [B] • Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną. [A] • Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie. [A] • Leczenie kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji nie jest przeciwwskazane u chorych z retinopatią i nie zwiększa ryzyka krwotoku dosiatkówkowego. [A] </p>
<p>WHO 2020 (świat)</p>	<p>Zalecenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobra kontrola stężenia glukozy we krwi oraz kontrola ciśnienia tętniczego i podwyższonego stężenia lipidów zmniejsza ryzyko wystąpienia nowej retinopatii cukrzycowej i spowalnia progresję istniejącej retinopatii cukrzycowej. Takie podejście powinno stanowić podstawę prewencji i leczenia retinopatii cukrzycowej u wszystkich osób z cukrzycą. • Terapia laserowa jest podstawą leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej i może być również stosowana w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. • Preparaty anti-VEGF oraz steroidy podawane do oka mogą ograniczyć postęp choroby i zachować funkcje wzrokowe w cukrzycowym obrzęku plamki. Istnieje kilka preparatów anti-VEGF, m.in. bewacyzumab, który znajduje się na Liście Leków Podstawowych WHO. • Witrektomia może przywrócić prawidłowe widzenie w oczach z krwotokiem do ciała szklistego i trakcyjnym odwarstwieniu siatkówki.
<p>UK 2020 Wielka Brytania</p>	<p>Terapia anti-VEGF jest leczeniem pierwszego rzutu, chyba że pacjent nie chce otrzymywać regularnych iniekcji doszkliskowych lub jest w ciąży.</p> <p>Niektóre oddziały w Wielkiej Brytanii mają zgodę na stosowanie bewacyzumabu w przypadkach, w których występuje CI-DME, ale nie są spełnione kryteria NICE lub SMC (na podstawie wyników protokołu T).</p> <p>Dostępne są trzy leki anti-VEGF aflibercept, bewacyzumab (niezarejestrowany; off-label) oraz ranibizumab.</p> <p>Zalecenie dotyczące leczenia anti-VEGF dla oczu spełniających kryteria NICE lub SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VA <69 liter, rozważ monoterapię anti-VEGF afliberceptem w dawce 2 mg lub ranibizumabem w dawce 0,5 mg jako pierwszy wybór, ponieważ nie ma różnicy w wynikach długoterminowych w przypadku obu leków. • VA ≥69 liter, można rozważyć monoterapię afliberceptem w dawce 2 mg lub ranibizumabem w dawce 0,5 mg. <p>Sugeruje się rozważenie schematu leczenia zgodnego z protokołem T.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>IDE 2019 (świat)</p>	<p><u>Istnieją cztery główne opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doszkliskowe inhibitory VEGF • Laserowa fotokoagulacja • Terapia skojarzona składająca się z fotokoagulacji laserowej plus anti-VEGF, lub • fotokoagulacja plus podanie doszkliskowe steroidów <p>Dla pacjentów z niecentralnie zaangażowanym DME i łagodnym upośledzeniem wzroku, zaleca się fotokoagulację laserową i ścisłą obserwację.</p> <p>Dla osób z DME z centralnym zaangażowaniem i umiarkowanym upośledzeniem wzroku, anti-VEGF jest terapią z wyboru. Leczenie steroidami jest terapią drugiego rzutu.</p> <p><u>Celami leczenia są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie ślepotcie • przywrócenie, w miarę możliwości, uszkodzonego wzroku • zapobieganie dalszej utracie wzroku • poprawa funkcji wzrokowych <p>Terapie obejmujące doszkliskowe podanie środków anti-VEGF i steroidów zachowują siatkówkę lepiej niż starsze opcje leczenia i mogą być przydatne u pacjentów, u których konwencjonalna terapia jest nieskuteczna. Terapia skojarzona jest również opcją w tym przypadku.</p>
<p>EURETINA 2017 (Europa)</p>	<p>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Opis wytycznych ograniczono do tematu niniejszego raportu.</p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u></p> <p>Wytyczne wskazują że wraz z pojawieniem się anti-VEGF terapia laserem przestała być standardem opieki. Do względnych wskazań do terapii laserem należy naczyniopochodna forma DME. Dodatkowe wskazania to: CRT niższe niż 300 µm oraz przewlekła VMA (ang. vitreomacular adhesion), w których terapią laserem można osiągnąć zbliżone efekty terapeutyczne do terapii anti-VEGF. Fotokoagulacja podprogowa może być pomocna w terapii oczu z wyższą ostrością wzroku we wczesnej rozsiańej DME. Ogólnie brak jest dowodów na dodatkowe korzyści płynące ze stosowania terapii laserem.</p> <p><u>Bewacyzumab</u></p> <p>Badanie z DRCR.net porównujące bewacyzumab, aflibercept i ranibizumab dostarczyły danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami z ww. badania zalecany jest dobór terapii na podstawie bazowego wyn. ku BCVA. Aflibercept i ranibizumab są terapiami z wyboru dla pacjentów z BCVA niższym niż 69; wszystkie trzy terapie są jednakowo skuteczne w poprawie jakości widzenia pacjentów z BCVA większym lub równym 69. Ilość zdarzeń niepożądanych była porównywalna, jednak follow-up w badaniu był krótki. Należy mieć na uwadze istotnie mniejszy koszt bewacyzumabu wykorzystywanego off-label. Zalecane jest aby okulista odpowiedzialny za leczenie DME miał dostęp do każdej z trzech terapii.</p> <p><u>Ranibizumab</u></p> <p>Ranibizumab może być stosowany zamiennie z innymi dostępnymi anti-VEGF u pacjentów z bazowym wynikiem BCVA równym lub niższym od 69. U pacjentów z niższym BCVA ranibizumab prawdopodobnie spowoduje osiągnięcie jednakowych wyn. ków ostrości widzenia jak aflibercept lecz efekt zostanie osiągnięty wolniej. W tej subpopulacji rekomendowane jest rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem afliberceptu (jeżeli dostępny).</p> <p><u>Aflibercept</u></p> <p>Badania wykazały wyższość afliberceptu w porównaniu do fotokoagulacji laserowej w anatomicznych i wzrokowych punktach końcowych. Może być wykorzystywany zamiennie z innymi terapiami anti-VEGF u pacjentów z BCVA <69. Rekomendowany jest jako terapia z wyboru u pacjentów z BCVA ≥ 69, ponieważ wykazuje wyższą skuteczność w perspektywie dwóch lat w stosunku do bewacyzumabu oraz w perspektywie roku w stosunku do ranibizumabu.</p> <p><u>Steroidy</u></p> <p>Bazując na dostępnych danych, kortykosteroidy są istotnym elementem schematów terapeutycznych w leczeniu DME, głównie jako terapie drugiego rzutu. U pacjentów którzy nie odpowiedzieli na terapię anti-VEGF (po 3-6 iniekcjach, w zależności od odpowiedzi), należy rozważyć przejście na terapię kortykosteroidami. W leczeniu pierwszej linii kortykosteroidy mogą być rozważone u pacjentów którzy mają historię poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze względu na to że pacjenci Ci byli wyłączeni ze wszystkich głównych badań oceniających anti-VEGF.</p> <p>Deksametazon zalecany jest jako kortykosteroid z wyboru. Flucinolon może być z powodzeniem wykorzystywany* u pacjentów z przewlekłym obrzękiem plamki żółtej którzy u których nie nastąpiła odpowiedź na inne leczenie. Triamcynolon nie jest dopuszczony do obrotu i częściej powoduje zaćmę oraz podniesione ciśnienie wewnątrzgałkowe; powinien być stosowany jedynie u pacjentów którzy nie mają dostępu do dopuszczonych środków.</p> <p>W populacji pacjentów po fakoemulsyfikacji preferowane jest wykorzystanie kortykosteroidów.</p> <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <p>Ze względu na znaczne postępy w terapii DME leczenie operacyjne zalecane jest w drugiej linii.</p> <p><u>Kontrola metaboliczna</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Cukrzyca jako poważna i przewlekła choroba systemowa musi być leczona systemowo przez lekarza specjalistę z dziedziny endokrynologii lub medycyny wewnętrznej. Okuliści mogą być pierwszymi specjalistami diagnozującymi cukrzycę typu 2 poprzez oftalmoskopię, w związku z czym powinni odpowiednio instruować pacjenta o potrzebie skonsolidowania kontroli cukrzycy.</p> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
PTO 2017 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki. Opis wytycznych ograniczono do tematu niniejszego raportu.</p> <p><u>Aktualne metody leczenia DME:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyń, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy plamki. 2. Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia. 3. Podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF, IL-6, MCP-1 i VEGF). 4. Terapia złożona. <p><u>Schemat postępowania w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamienne obrzęk plamki):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF 2. Laser mikropulsowy (gdy przeciwwskazania do anti-VEGF) 3. Kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia w oczach pseudofakijnych) <p><u>Terapia anti-VEGF</u></p> <p>Preferowaną obecnie opcją leczenia DME są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Obecnie 3 preparaty anti-VEGF wykorzystywane są w leczeniu DME: aflibercept, ranibizumab oraz bewacyzumabu (stosowany off-label). VEGF pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Należy więc przyjąć, że jest to podstawowa, celowana terapia, która miejscowo obniża poziom VEGF. Stosowanie terapii za pomocą anti-VEGF jest szczególnie skuteczne w postaciach dołczkowych, ale i rozlanych. Najlepsze wyniki uzyskuje się we wczesnych postaciach DME, z dobrą ostrością wzroku. Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi metodami.</p> <p>Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki opiera się na 2 etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Proponowany schemat leczenia anti-VEGF</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie nasycające – polega na podaniu doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy 3-5 iniekcji doszkliskowych w odstępach miesięcznych
ICO 2017 (świat)	<p>Zalecenia kliniczne dotyczą opieki okulistycznej u chorych na cukrzycę. Opis wytycznych ograniczono do cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p><u>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy zoptymalizować leczenie cukrzycy: poprawić kontrolę glikemii, gdy HbA1c > 58 mmol/mol (>7,5%), występuje nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia. 2. DME bez zajęcia dołka: można obserwować do momentu progresji (zajęcia dołka) lub rozważyć ogniskową fotokoagulację laserową na przecieki z m. kręteńniaków. Nie leczy się zmian znajdujących się bliżej niż 300-500 µm od środka plamki. 3. DME z zajęciem dołka i dobrą ostrością widzenia (lepszą niż 6/9 lub 20/30): w trwających aktualnie badaniach klinicznych oceniane są 3 opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> - ostrożna obserwacja z terapią anti-VEGF jedynie w przypadku pogorszenia DME, - iniekcja anti-VEGF do ciała szklistego, - fotokoagulacja laserowa w połączeniu z terapią anti-VEGF w razie potrzeby. 4. DME z zajęciem dołka i związaną z tym utratą widzenia (6/9 lub 20/30 lub gorzej): zaleca się doszkliskowe iniekcje anti-VEGF, tj. ranibizumab 0,3 lub 0,5 mg, bewacyzumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg. Leczenie afliberceptem może wykazywać wyższą skuteczność w przypadku poprawy wzroku podczas terapii trwającej powyżej 1 roku, zwłaszcza w oczach z wyjściową ostrością wzroku 6/15 (20/50) lub gorszym. Jednak zaobserwowano, że po 2 latach terapii, terapia ranibizumabem osiąga podobne efekty jak terapia za pomocą afliberceptu. Pacjenci leczeni anti-VEGF powinni być monitorowani co miesiąc w celu rozważenia potrzeby dalszego leczenia. Zazwyczaj liczba podań wynosi 8-10 w pierwszym roku, 2 do 3 w drugim roku, 1 do 2 w trzecim roku, 0 do 1 w czwartym i piątym roku. W przypadku pacjentów, u których występuje przetrwały obrzęk pomimo leczenia anti-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniach. Można również rozważyć podanie triamcynolonu, zwłaszcza po wszczęciu soczewek pseudofakijnych. 5. DME połączona z proliferacyjną retinopatią cukrzycową: zaleca się monoterapię anti-VEGF podaną doszkliskowo, podczas reewaluacji, gdy DME ustąpi, należy rozważyć kontynuację terapii anti-VEGF versus fotokoagulację panretinalną. 6. Trakcja szkliskowo-plamkowa (ang. vitreomacular traction) lub błona przedsiatkówkowa w OCT: może być

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wskazana witrektomia.</p> <p><u>Rekomendacje w sytuacji ograniczonych zasobów finansowych:</u></p> <p>Generalnie podobne jak powyższe. Leczenie laserem jest preferowane w sytuacji, gdy iniekcje doszklistkowe antiVEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja. Bewacyzumab jest odpowiednią alternatywą dla ranibizumabu lub afliberceptu. Laser może być zastosowany wcześniej w obszarach z trwałym zgrubieniem siatkówki, gdy nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie anti-VEGF.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe:</u> odnoszą się do zaawansowanej, najbardziej aktualnej praktyki diagnostycznej i terapeutycznej w oparciu o aktualne dowody naukowe i badania kliniczne.</p> <p><u>Rekomendacje w oparciu dowody naukowe niskiej/ średniej wiarygodności:</u> odnoszą się do podstawowych świadczeń związanych z diagnostyką i leczeniem retinopatii cukrzycowej z uwzględnieniem dostępności i dostępu do opieki w różnych miejscach.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Przedstawione dokumenty wykazują, że standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka są iniekcje doszklistkowe preparatów anti-VEGF. Wszystkie (9) wytyczne zalecają stosowanie iniekcji anti-VEGF w określonym wskazaniu (w tym 8 z nich rekomenduje stosowanie bewacyzumabu). AAO (2022) w swoich wytycznych zaznaczyło skuteczność zarówno afliberceptu, ranibizumabu, oraz bewacyzumabu, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa. Wytyczne PTD (2022) wskazują jednak, że bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wykazuje niższą skuteczność u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem widzenia. EURETINA (2017) zaleca dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA- stosowanie wszystkich trzech preparatów anti-VEGF jest rekomendowane przy BCVA \geq 69. Towarzystwo w swoich wytycznych zaznacza również istotnie mniejszy koszt terapii bewacyzumabem w porównaniu z afliberceptem czy ranibizumabem.

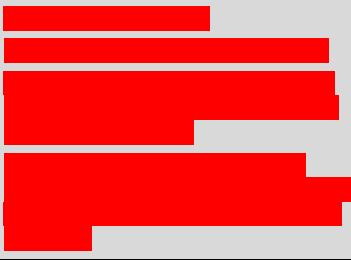
W przypadku pacjentów, u których cukrzycowy obrzęk plamki utrzymuje się pomimo leczenia anti-VEGF (lub pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu) korzystna może być fotokagulacja laserowa, dożylna terapia kortykosteroidami (ETC). Według zaleceń IDE 2019, możliwa jest również terapia skojarzona składająca się z fotokoagulacji laserowej oraz iniekcji doszklistkowej anti-VEGF.

Schemat leczenia anti-VEGF zawarty w wytycznych PTO (2017) opiera się na dwóch etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące. Dla DME z zajęciem dołka (i związaną z tym utratą widzenia) ICO (2017) zaleca doszklistkowe iniekcje anti-VEGF dawką 1,25mg bewacyzumabu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie opinii ekspertów

Elementy stanowiska eksperckiego		<p>Lek. Med. Klaudiusz Gerke Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki Województwo Podkarpackie</p>
<i>Laser mikropulsowy lub witrektomia, jako alternatywne technologie medyczne dla wnioskowanej populacji pacjentów względem farmakoterapii</i>	Laser lub witrektomia mogą być uzupełnieniem terapii, ale jej nie zastąpią	Laser i witrektomia stanowią alternatywę dla farmakoterapii
<i>Możliwość dzielenia dawek leków pomiędzy pacjentów w obecnej praktyce klinicznej (niezalecane w ChPL)</i>	Tak	Tak

Elementy stanowiska eksperckiego	[REDACTED]	Lek. Med. Klaudiusz Gerke Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki Województwo Podkarpackie
<i>Wartość dodana względem obecnie finansowanych technologii, w szczególności względem ranibizumabu/afiberceptu.</i>	Dodatkowe korzyści z leku wynikają ze stworzenia możliwości wprowadzenia alternatywnego leku w przypadku złej reakcji lub oporności na inne zarejestrowane anty VEGF.	Możliwość wyboru z większej grupy leków. Alternatywa do zmiany leku z nieskutecznego na inny. Dowodem jest włączenie ocenianego leku w Programie Lekowym do leczenia AMD, gdzie pojawienie się Beovu spowodowało poprawę skuteczności leczenia, poprzez możliwość zmiany leku nieskutecznego na inny lub stosowanie go jako pierwszego z wyboru.
<i>Epidemiologia</i>	Dorośli pacjenci z klinicznie zmiennym cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) Obecna liczba chorych w Polsce - ok. 200 000 Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce – ok. 10 000 Odsetek osób, u których spełnione zostaną wskazane kryteria włączenia do programu – ok. 20% Nie ma Krajowego Przesiewu Retinopatii oraz jej rejestru. Dane są szacunkowe w oparciu o własne obserwacje i mogą być zaniżone. Skala problemu jest znacznie wyższa niż to wynika z dostępnych źródeł.	-
<i>Istotny klinicznie punkt końcowy</i>	Poprawa ostrości widzenia	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie lub wycofanie się obrzęku plamki w obrębie dołeczka o co najmniej 20%. Brak odpowiedzi na leczenie (niezmniejszenie się lub zwiększenie DME), brak poprawy lub pogorszenie się ostrości wzroku.
<i>Minimalna różnica odczuwana przez pacjenta</i>	Poprawa widzenia przynajmniej o 1 linię na tablicy dziesiątek Snellena	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa ostrości wzroku Zmniejszenie się krzywienia obrazu (subiektywne odczucie)
Istotność i znaczenia w ocenie skuteczności klinicznej wskazanych punktów końcowych		
Skuteczność		
<i>Ostrość wzroku:</i> - Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; - Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 liter; - Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter;	7	9 (poprawa ostrości wzroku jest najbardziej pożądanym efektem leczenia ze strony pacjenta)
<i>Odsetek pacjentów leczonych w schemacie co ≥ 12 tygodni (q12w);</i>	7	7 (pacjent nie jest obciążony częstymi wizytami)
<i>Odsetek pacjentów leczonych w schemacie co 8 tygodni (q8w);</i>	6	7 (skuteczniejszy monitoring leczenia)

Elementy stanowiska eksperckiego	[REDACTED]	Lek. Med. Klaudiusz Gerke Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki Województwo Podkarpackie
<i>Istotność schematu dawkowania leku rozumianej jako średnia liczba dawek leku zastosowana w ciągu 1 roku terapii (redukcja liczby podań leku w skali roku przy utrzymaniu efektu terapeutycznego);</i>	7	7 (skuteczne leczenie przy mniejszym obciążeniu pacjenta wizytami)
<i>Wpływ zastosowania terapii na parametry anatomiczne oka: - Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki; - Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu IRF/SRF w obrębie siatkówki; - Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych; - Prawidłowa grubości centralnej części siatkówki (CSFT < 280 µm);</i>	6	8 (u dużej grupy pacjentów dochodzi równocześnie do poprawy ostrości wzroku, czy też poprawy subiektywnych doznań wzrokowych)
<i>Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS: - Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; - Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej;</i>	5	8 (skuteczny monitoring powoduje dostosowanie leczenia do stanu Pacjenta)
Bezpieczeństwo		
<i>Zgony</i>	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (brak punktacji)	1 (statystycznie nieznaczące)
<i>Utraty pacjentów z badania/ leczenia</i>	Do 50% głównie z powodu niesubordynacji pacjentów (brak punktacji)	6 (grupy pacjentów z DME są mniej zdyscyplinowane w porównaniu do grupy z AMD, możliwość poprawy statystyk poprzez zwiększenie odstępu pomiędzy badaniami)
<i>Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem)</i>	Zapalenia wnętrza gałki ocznej (brak punktacji)	5 (najbardziej zagrożona grupa – pacjenci z dolegliwościami sercowonaczyniowymi)
<i>Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane</i>	Ryzyko sercowo-naczyniowych incydentów niedokrwiennych (brak punktacji)	6 (krwotoki do siatkówki, zapalenia wnętrza gałki ocznej, zakrzepy naczyniowe, udary)
<i>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</i>	Zapalenie wnętrza gałki ocznej (brak punktacji)	7 (zapalenie gałki ocznej)
<i>Poszczególne zdarzenia niepożądane</i>	Krwawienia, odwarstwienie siatkówki, zaćma (brak punktacji)	6 (krwotoki do siatkówki, zapalenia wnętrza gałki ocznej, zakrzepy naczyniowe, zapalenie błony naczyniowej, udary)
<i>Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach</i>	Jak wyżej (brak punktacji)	1 (powierzchnowe stany zapalne gałki ocznej)

Elementy stanowiska eksperckiego	[REDACTED]	Lek. Med. Klaudiusz Gerke Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki Województwo Podkarpackie
Aktualnie stosowane technologie	<ul style="list-style-type: none"> • Wyrównanie metaboliczne cukrzycy – technologia najtańsza i najskuteczniejsza • Laseroterapia – technologia najtańsza • Iniekcje doszkliskowe antyVEGF/sterydy – technologia najtańsza i najskuteczniejsza • Witrektomia – technologia najtańsza <p>Brak oceny odsetka pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe antyVEGF – technologia najtańsza i najskuteczniejsza, 90% pacjentów • Sterydy podane doszkliskowo – technologia najtańsza i najskuteczniejsza, 3% pacjentów • Lasermikropulsowy – technologia najskuteczniejsza, 2% pacjentów • Witrektomia – technologia najskuteczniejsza, 5% pacjentów
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Długi czas oczekiwania do włączenia do programu lekowego DME. Niesubordynacja pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • Problemy pacjentów ze zdyscyplinowaniem się w stosunku do Programu Lekowego (pomijanie wizyt kontrolnych) • Niedoświadczona wycena procedur przez NFZ • Zbyt mała możliwość decydowania o częstotliwości wizyt • Źle funkcjonujący system SMPT (nieaktualizowany) • Zbyt duża ilość dokumentacji • W niektórych obszarach geograficznych brak podmiotów leczniczych, realizujących Program Lekowy – duże odległości pomiędzy miejscem zamieszkania pacjenta, a realizującym Program Lekowy.
Sukces terapeutyczny (sytuacja kliniczna, w której pacjent mógłby zaprzestać terapii)	Poprawa ostrości widzenia z resorbcją płynu śródsiatkowego lub jego stabilizacją.	<ul style="list-style-type: none"> • Wycofanie się DME • Poprawa ostrości wzroku
Kryteria diagnostyczne dla klinicznie znamiennego obrzęku płamki z zajęciem dołka (DME)	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS • OCT (optyczna koherentna tomografia) • Angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia) 	Zgodne z obecną charakterystyką Programu Lekowego w ramach B70
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przesiewowe w kierunku DM2. • Narodowy Program Przesiewu Retinopatii z jej rejestrem. • Ułatwienie dostępu do leczenia okulistycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Większa możliwość decyzyjna dla prowadzących Program Lekowy w kwestii częstotliwości wizyt kontrolnych i podawania iniekcji (rozszerzenia czasowe w schematach PL) • Zwiększenie wyceny procedur • Laser m kropulsowy: wprowadzenie osobnej procedur do JGP z bardzo dobrą wyceną

Elementy stanowiska eksperckiego	[REDACTED]	Lek. Med. Klaudiusz Gerke Konsultant wojewódzki w dziedzinie okulistyki Województwo Podkarpackie
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • Brak Narodowego Programu w Kierunku Retinopatii Cukrzycowej i jej rejestru. • Późne rozpoznanie pow kłań cukrzycowych. • Ograniczony dostęp do okulistów, między innymi przez wymóg skierowania do Poradni Okulistycznej. 	Cena leku
Możliwość nadużycia/niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii	Brak jednorazowych dawek leku w ampułko strzykawkach i wymuszenia przez prawo ich dzielenia na mniejsze dawki.	-
Uwagi do proponowanego programu lekowego	<p>Kryteria kwalifikacji – prawidłowe</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia – prawidłowe</p> <p>Monitorowanie leczenie – prawidłowe, lecz trudne ze względu na niesubordinację pacjentów (brak zgłoszenia się na kolejne wizyty)</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia – prawidłowe</p> <p>Czas leczenie w programie - nieograniczony, istnieje potrzeba ułatwionego modelu ponownego włączania pacjentów do programu, po ich uprzednim wyłączeniu</p> <p>Kryteria wyłączenia – bez zastrzeżeń</p>	<p>Kryteria kwalifikacji – brak uwag</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia – brak uwag</p> <p>Monitorowanie leczenie – Zwiększenie decyzyjności lekarza prowadzącego leczenie, w kwestii częstotliwości wizyt kontrolnych, rozszerzenie możliwości czasowych dla potrzeb badania kontrolnego (zbyt sztywna ilość dni +/- 7 dni)</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia – brak uwag</p> <p>Czas leczenie w programie – brak uwag</p> <p>Kryteria wyłączenia – W przypadku konieczności operowania zaćmy powinna być możliwość zawieszenia pacjenta na okres maksymalnie 4 miesięcy. Obecnie wymaga to wyłączenia z PL i ewent. ponownego włączenia.</p>
Dodatkowe dowody naukowe, które powinny być uwzględnione w procesie weryfikacji	-	-
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Istnieje bezwzględna konieczność wprowadzenia Narodowego Programu Badań Przesiewowych w Kierunku Retinopatii Cukrzycy i jej rejestru. • Zwiększenie liczby Poradni Okulistycznych oraz liczby laserów. • Konieczna jest lepsza wycena procedur okulistycznych związanych zarówno z wyżej opisanym programem lekowym jak i leczenie retinopatii cukrzycowej i obrzęku płamki innymi metodami. 	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: afliberceptum, bevacizumabum/bewacyzumab, dexamethasonum, ranibizumabum. Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bevacizumabum/bewacyzumabu, zmiana leku jest dokonywana przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego. Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Afliberceptum Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	2106,00	2211,30	2211,30	bezpłatny	211,3000 zł
Bevacizumabum Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030 05909990010486	496,80	521,64	521,64	bezpłatny	0,00 zł
Bevacizumabum Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.a 4 ml	05909990010486	1171,80	1230,39	521,64	bezpłatny	0,00 zł
Bevacizumabum Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	541,46	568,53	521,64	bezpłatny	0,00 zł
Bevacizumabum Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	456,30	479,12	479,12	bezpłatny	0,00 zł
Bevacizumabum Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359	545,40	572,67	521,64	bezpłatny	0,00 zł
Bewacyzumab Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0,00 zł
Dexamethasonum Ozurdex, implant doszklistkowy, 700 µg	1 implant doszklistkowy z aplikatorem	05909990796663	4201,20	4411,26	4411,26	bezpłatny	0,00 zł
Ranibizumab Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 0,23 ml	05909990000005	3133,41	3290,08	3290,08	bezpłatny	0,00 zł

I linia leczenia – bevacizumabum/bewacyzumab

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż „rzeczywistą” refundacją objęte są leki zawierające afliberceptum oraz bevacizumabum, ranibizumabum i dexamethasonum¹. Poniżej przedstawiono dane NFZ.

Tabela 14. Liczba pacjentów i koszty leków stosowanych w ramach programu lekowego B.120 poniesione w latach 2021 i 2022 uwzględniający podział na substancje czynne

Substancja czynna	2021		2022	
	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
Bevacizumabum	461	5408,48 zł	3155	71151,66 zł

¹ Pismo NFZ znak DGL.4501.63.2022.2022.306285.EWST z dnia 6 września 2022 r. w sprawie opinii do projektu opisu programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki

Afliberceptum	6	3950,00 zł	385	411582,60 zł
Ranibizumabum	0	0,00 zł	20	11285,00 zł
Dexamethasonum	0	0,00 zł	25	44991,45 zł

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Czy wybrano jako komparator?	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Aflibercept	W programie lekowym B.120 leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab) stosowane są jako terapia drugiej linii po nieskuteczności bewacyzumabu	Tak	Komparator prawidłowy
Ranibizumab		Tak	Komparator prawidłowy
Bewacyzumab	Zgodnie z PL B.120 bewacyzumab jest stosowany jako pierwszy lek z grupy dostępnych anti-VEGF w programie, a pozostałe są stosowane dopiero po jego nieskuteczności	Nie	Odrzucono prawidłowo
Faricimab-svoa	Zatwierdzony przez FDA; niedostępny i nierefundowany w UE	Nie	Odrzucono prawidłowo
Deksametazon	Stosowany u pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogą otrzymać w drugiej linii leku anti-VEGF; jeśli leczenie anti-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacji	Nie	Odrzucono prawidłowo
Laseroterapia	Leczenie laserem jest preferowane w sytuacji, gdy iniekcje dożłkistkowe anti-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja lub jako uzupełnienie terapii anti-VEGF	Nie	Odrzucono prawidłowo

Zdaniem analityków Agencji komparatory zostały wybrane prawidłowo. Wszelkie zgłoszone wątpliwości zostały wyjaśnione przez wnioskodawcę w uzupełnieniu do wniosku.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brolicizumabu podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego (produkt leczniczy Beovu®) w porównaniu z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. diabetic macular edema, DME).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, wraz z ewentualnymi uwagami analityków Agencji.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. best corrected visual acuity) w leczonym oku wynoszącej 0,2–0,8, określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c \leq 9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Interwencja	Produkt leczniczy Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml); brolicizumab (BRO) w dawce 6 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania zgodny z ChPL oraz z zapisami proponowanego programu lekowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept (AFL) w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Eylea (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) oraz zapisami programu lekowego B.120; Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Lucentis (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) oraz zapisami programu lekowego B.120. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostrość wzroku: Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o \geq5, \geq10, \geq15 liter; Odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o \geq15 liter; Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co \geq12 tygodni (q12w); Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 8 tygodni (q8w); Średnia liczba dawek leku; Parametry anatomiczne oka: Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki; Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	IRF/SRF w obrębie siatkówki; - Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych; - Prawidłowa grubości centralnej części siatkówki (CSFT<280 µm); • Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS: - Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; - Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej; Bezpieczeństwo: • Zgony; • Utraty pacjentów z badania/ leczenia; • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem); • Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; • Poszczególne zdarzenia niepożądane; • Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.		
Typ badań	• Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); • W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; • W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); • Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano następujące daty:

- Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych – brolucizumab:
 - Pubmed – 11.04.2022 r.
 - Cochrane – 12.04.2022 r.
 - Embase – 12.04.2022 r.
 - Rejestr badań klinicznych – 16.04.2022 r.
- Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora – ranibizumab:
 - Pubmed – 25.04.2022 r.
 - Cochrane – 12.04.2022 r.
 - Embase – 12.04.2022 r.
- Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora – aflibercept:
 - Pubmed – 11.04.2022 r.
 - Cochrane – 12.04.2022 r.
 - Embase – 12.04.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie m.in. wyboru słów kluczowych, wyszukiwania wyłącznie po interwencji, zastosowanych operatorów logicznych. Proces selekcji badań prowadzony był w sposób rzetelny. Drobne zastrzeżenia budzić mogą zastosowane filtry dla badań klinicznych (zalecanym do rozważenia byłoby zastosowanie również haseł wolnotekstowych z wykorzystaniem operatorów logicznych), a także wykorzystanie również skrótu dla jednostki chorobowej, tj. DME, natomiast nie stwierdzono pominięcia istotnych badań (dodatkowe wyjaśnienie poniżej).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Brolucizumab). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.11.2022 r.. Wyszukiwanie potwierdziło, iż wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę przeprowadzone zostało w sposób prawidłowy. Oznaleziona niżej wskazana publikacja została opublikowana po dacie odcięcia wyszukiwani wnioskodawcy.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opracowanie wtórne „Xianhuai Wang, Xinyu Guo, Tianhui Li, Xincheng Sun. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis. <https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276181> ” spełniające założone przez autorów kryteria włączenia, a opublikowane (14.06.2022 r.) przed datą złożenia wniosku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją porównujące brolucizumab z afliberceptem (KINGFISHER, KESTREL, KITE).

Jednocześnie, z uwagi na brak odnalezionych bezpośrednich badań porównujących zastosowanie brolucizumabu z ranibizumabem, autorzy analizy zdecydowali się na wykonanie podwójnej analizy pośredniej, według następującego schematu:



W związku z czym, do analizy włączone zostały dodatkowo badania:

- Ranibizumab vs. Fotokoagulacja laserowa (dalej: LPC): trzy badania RCT (RESTORE, REVEAL, REFINE)
- Aflibercept vs. LPC: dwa badania RCT (VISTA, VIVID)
- A także włączono dodatkowe badanie Chakaraboty 2022 sklasyfikowane jako *inne badania grupy pacjentów*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do głównej analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KESTREL <u>Źródło finansowania:</u> Novartis (Bazylea, Szwajcaria) Brown 2022 Regillo 2022	- wieloośrodkowe badanie RCT III fazy (118 ośrodków, 13 krajów) - trzyramienne (A: brolucizumab 3 mg; B: brolucizumab 6mb; C: afl bercept 2 mg) - randomizacja 1:1 za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi – losowy przydział numerów randomizacyjnych, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Proces ukryty przed pacjentem oraz personelem prowadzącym badanie. - podwójnie zaślepione (personel,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA1c $\leq 10\%$; • Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania). Oko badane (upośledzenie ostrości wzroku z powodu cukrzycowego	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia zmiana BCVA w okresie od 40 do 52 tygodnia oraz dla 100 tyg .okresu obserwacji; • Średnia zmiana centralnej części siatkówki (52 tyg.,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>pacjenci oraz sponsor badania). Personel dokonujący iniekcji nie był zaślepiony, jednakże nie dokonywał on oceny efektywności klinicznej.</p> <p>- hipoteza typu non-inferiority dla głównego punktu końcowego, tj. średniej zmiany BCVA</p> <p>- okres obserwacji do 100 tygodni,</p> <p>Grupa A: 3 mg brolucizumabu; 5 dawek nasycających co 6 tygodni (0, 6, 12, 18 i 24 tydz.); następnie co 12 tyg z możliwością dostosowania co 8 tyg.</p> <p>Grupa B: 6 mg brolucizumabu; 5 dawek nasycających co 6 tygodni (0, 6, 12, 18 i 24 tydz.); następnie co 12 tyg z możliwością dostosowania co 8 tyg.</p> <p>Grupa C: 2 mg afliberceptu; 5 dawek nasycających co miesiąc (0, 4, 8, 12 i 16 tydz.); a następnie co 8 tyg..</p>	<p>obrzęku plamki (DME)):</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik BCVA między 78 a 23 literami, mierzony przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320); DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzona RPE i ILM) ≥ 320 μm w badaniu SD-OCT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Szczegółowe kryteria wykluczenia pacjentów z badania przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 37, strona 205)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 190 Grupa B: 189 Grupa C: 187</p>	<p>88-100 tyg. badania),</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba iniekcji doszklistkowych (52 tyg., 56-96 tyg., do 96 tyg.); Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki wynosząca $\leq 280\mu\text{m}$ (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); Obecność płynu śródsiatkawkowego i/lub podsiatkawkowego (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali DRSS (52 tyg., 100 tyg.); Poprawa BCVA o ≥ 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 liter BCVA ≥ 84 litery (52 tyg.); Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów u którym z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) (52 tyg., 100 tyg.); Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni (52 tyg., 100 tyg.); Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tyg. (32 tyg., 100 tyg.); Liczba iniekcji (52 tyg.); <p>Szczegółowe informacje o ocenianych punktach końcowych w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 37, strona 203)</p>
<p>KITE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis (Bazylea, Szwajcaria)</p> <p>Brown 2022</p> <p>Regillo 2022</p>	<p>- wieloośrodkowe badanie RCT III fazy (79 ośrodków, 23 kraje)</p> <p>- dwuramienne (A: brolucizumab 6mb; B: aflibercept 2 mg)</p> <p>- randomizacja 1:1 za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi – losowy przydział numerów randomizacyjnych, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Proces ukryty przed pacjentem oraz personelem prowadzącym badanie.</p> <p>- podwójnie zaślepione (personel, pacjenci oraz sponsor badania). Personel dokonujący iniekcji nie był zaślepiony, jednakże nie dokonywał on oceny efektywności klinicznej.</p> <p>- hipoteza typu non-inferiority dla głównego punktu końcowego, tj. średniej zmiany BCVA</p> <p>- okres obserwacji do 100 tygodni,</p> <p>Grupa A: 6 mg brolucizumabu; 5 dawek nasycających co 6 tygodni (0, 6, 12, 18 i 24 tydz.); następnie co 12 tyg z możliwością dostosowania co 8 tyg.</p> <p>Grupa B: 2 mg afliberceptu; 5 dawek</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA_{1c} $\leq 10\%$; Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania). <p>Oko badane (upośledzenie ostrości wzroku z powodu cukrzycowego obrzęku plamki (DME)):</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik BCVA między 78 a 23 literami, mierzony przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów (przybliżony odpowiednik w skali Snellena od 20/32 do 20/320); DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzona RPE i ILM) ≥ 320 μm w badaniu SD-OCT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana BCVA w okresie od 40 do 52 tygodnia oraz dla 100 tyg. okresu obserwacji; Średnia zmiana centralnej części siatkówki (52 tyg., 88-100 tyg. badania), Liczba iniekcji doszklistkowych (52 tyg., 56-96 tyg., do 96 tyg.); Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki wynosząca $\leq 280\mu\text{m}$ (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); Obecność płynu śródsiatkawkowego i/lub podsiatkawkowego (32 tyg., 52 tyg., 100 tyg.); Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali DRSS (52

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nasycających co miesiąc (0, 4, 8, 12 i 16 tydz.); a następnie co 8 tyg..</p>	<p>Szczegółowe kryteria wykluczenia pacjentów z badania przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 38, strona 213)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 179 Grupa B: 181</p>	<p>tyg., 100 tyg.);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa BCVA o ≥ 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 lub BCVA ≥ 84 litery (52 tyg.); • Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni, u pacjentów u którym z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) (52 tyg., 100 tyg.); • Utrzymanie dawkowania BRO co ≥ 12 tygodni (52 tyg., 100 tyg.); • Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tyg. (32 tyg., 100 tyg.); • Liczba iniekcji (52 tyg.); <p>Szczegółowe informację o ocenianych punktach końcowych w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 38, strona 212)</p>
<p>KINGFISHER</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>- wielośrodkowe badanie RCT III fazy (115 ośrodków)</p> <p>- dwuramienne (A: brolucizumab 6mb; B: afl bercept 2 mg)</p> <p>- randomizacja 2:1 za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi – losowy przydział numerów randomizacyjnych, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Proces ukryty przed pacjentem oraz personelem prowadzącym badanie.</p> <p>- podwójnie zaślepienie (personel, pacjenci oraz sponsor badania). Badacz oceniający odpowiedzialny był za wszystkie aspekty badania oprócz oceny bezpieczeństwa i iniekcje. Badacz wykonujący iniekcje i ocenę bezpieczeństwa nie był zaślepiony.</p> <p>- hipoteza typu non-inferiority dla głównego punktu końcowego, tj. średniej zmiany BCVA</p> <p>- okres obserwacji do 100 tygodni, Grupa A: 6 mg brolucizumabu; 5 dawek nasycających co 6 tygodni (0, 6, 12, 18 i 24 tydz.); następnie co 12 tyg z możliwością dostosowania co 8 tyg.</p> <p>Grupa B: 2 mg afliberceptu; 5 dawek nasycających co miesiąc (0, 4, 8, 12 i 16 tydz.); a następnie co 8 tyg..</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia badania; • Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i poziomem HbA_{1c} $\leq 12\%$; • Leczenie farmakologiczne cukrzycy musi być stabilne w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją (oczekuje się, że leczenie pozostanie stabilne podczas trwania badania). <p>Oko badane (upośledzenie ostrości wzroku z powodu cukrzycowego obrzęku plamki (DME)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik BCVA między 78 a 23 literami, mierzony przy użyciu skali ETDRS do badania ostrości wzroku z odległości 4 metrów; • DME obejmujące środek plamki, z centralną grubością siatkówki (CSRT) (mierzona RPE i ILM) ≥ 320 μm w badaniu SD-OCT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Szczegółowe kryteria wykluczenia pacjentów z badania przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 39, strona 220)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 346 Grupa B: 171</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach wyrażona jako średnia zmiana ilości liter odczytanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. względem wartości wyjściowych <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) po 52 tyg. względem wartości wyjściowych, • odsetek pacjentów z CSFT < 280 μm (tj. normalna CSFT) podczas każdej wizyty (do 52 tyg.); • odsetek pacjentów bez płynu SRF (płyn podsiatkówkowy) oraz IRF (płyn śródsiatkówkowy) podczas każdej wizyty do 52 tyg.; • czas do wystąpienia po raz pierwszy sytuacji bez płynu SRF oraz IRF, poprawa wg DRSS (skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej); • odsetek pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku[^] (utrata ≥ 15 liter BCVA); <p>Szczegółowe informację o ocenianych punktach końcowych w zakresie</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 12.5.1.1. analizy wnioskodawcy (tabela 39, strona 220)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 12.5.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania (RESTORE, REVEAL, REFINE, VISTA, VIVID) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 12.5.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy wnioskodawcy. Ocena ryzyka błędu pozostałych badań włączonych do analizy przedstawiona została w rozdziale 12.7 raportu wnioskodawcy.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania KESTREL, KITE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		KESTREL	KITE
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W poniższej tabeli przedstawiono komentarze dotyczące ograniczeń dla poszczególnych domen oceny badań KESTREL oraz KITE.

Tabela 19. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania KESTREL/KITE wg Cochrane Collaboration

Domena	Ocena ryzyka	Komentarz z badania KESTREL/KITE
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie, przeprowadzona centralnie za pomocą komputerowego, interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowych lub internetowych (ang. interactive voice/web response system, IVRS lub IWRS). Poszczególnym pacjentom zostały przydzielone numery randomizacyjne, łączące pacjentów z ramieniem terapeutycznym. Numery randomizacyjne zostały wygenerowane zgodnie z procedurą, według której przypisanie do leczenia było bezstronne i ukryte przed pacjentami i personelem prowadzącym badanie.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie (double-masked). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed

		pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz sponsorem badania. Personel, który podawał doszkliskowe iniekcje nie był zaślepiony (unmasked), jednak nie przeprowadzał on oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku brakujących danych zastosowano metodologię LOCF (ostatniej przeprowadzonej obserwacji).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie stwierdzono

Autorzy analizy wskazują, iż wiarygodna ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” próby KINGFISHER była niemożliwa z uwagi na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej, a tym samym wynikającą z tego ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach (tj. prezentacji oraz wynikach przedstawionych w rejestrze badań nieopublikowanych).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ocenie jakości badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy zastosowane narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (RoB 2), które jest adekwatnym narzędziem do wykorzystania w ocenie włączonych badań. Ocena jakości badań została wykonana przez wnioskodawcę prawidłowo – nie odnaleziono innych ograniczeń badań niż wskazane przez wnioskodawcę w analizie klinicznej.

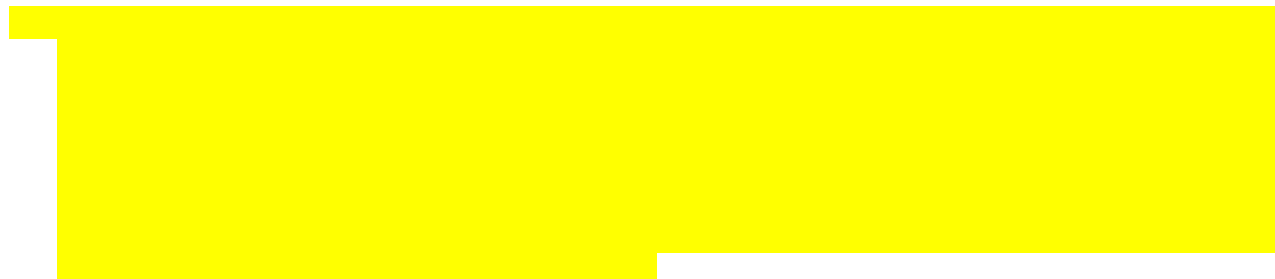
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W ocenie ograniczeń raportu wnioskodawcy należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań).

- Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Beovu z wybranym komparatorem (ranibizumabem) w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki.
- Brak badań umożliwiających przeprowadzenie „pojedynczego” porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (aflibercept) z wybranym komparatorem – ranibizumabem.
- Porównanie BRO vs RAN przeprowadzono w oparciu o „podwójne” porównanie pośrednie z zastosowaniem metody Buchera przez wspólne grupy referencyjne: fotokoagulację laserową dla uzyskania pierwszego porównania pośredniego RAN vs AFL oraz aflibercept w przypadku drugiego porównania pośredniego oraz uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN.
- Porównanie pośrednie BRO vs RAN w populacji docelowej (uwzględniającej kryterium dotyczące wcześniejszego stosowania leków anti-VEGF) nie było możliwe, z uwagi na brak danych dla wskazanej subpopulacji po stronie BRO (do analizy pośredniej włączono badania KESTREL/KITE, w których zastosowano dawkowanie BRO oraz AFL zgodne z ChPL).
- Autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej BRO vs RAN, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej; główną różnicą w zakresie populacji pomiędzy porównywanymi badaniami był status w zakresie wcześniejszej terapii anti-VEGF stanowiącym kryterium wyłączenia w badaniach dla BRO (KESTREL, KITE), z kolei w badaniach dla ranibizumabu (RESTORE, REVEAL, REFINE) oraz afliberceptu (VIVID, VISTA) stosowanie uprzednio leków z niniejszej grupy było dozwolone. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy pośredniej badania różnią się pomiędzy sobą,

głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników (fixed model effect), a zatem zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.



- Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność brolucizumabu i ranibizumabu konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.
- Podsumowując, do interpretacji otrzymanych wyników pochodzących z „podwójnej” analizy pośredniej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla brolucizumabu.
- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o włączeniu do analizy głównej badań dla ocenianej interwencji (BRO) dostępnych również w formie doniesień konferencyjnych (tj. prezentacja, poster, abstrakt, plakat itp.), dla których dostępne były dodatkowe dane (udostępnione przez Zleceniodawcę). Uwzględnienie wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, iż aktualnie nie zostały jeszcze opublikowane pełnotekstowe wyniki odnalezionego badania RCT (KINGFISHER) przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (w tym również dla subpopulacji stosujących wcześniejszą terapię stosowania anty-VEGF). Warunkiem koniecznym w zakresie włączenia ww. badania nieopublikowanego był dostęp do dodatkowych danych pochodzących z materiałów nieopublikowanych Zleceniodawcy (data on file). Wynika to z faktu, iż wartość dowodowa danych konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych – np. niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień często ze względu na brak wystarczających danych. Należy zaznaczyć, iż w zakresie ww. badania KINGFISHER uzyskano dostęp do materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę (data on file), w których przedstawiono analizę post-hoc dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status dotyczący wcześniejszego leczenia anty-VEGF (pre-treated vs naive).
- Brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” w przypadku badania KINGFISHER. Wiarygodna ocena ww. próby klinicznej była niemożliwa z uwagi na ograniczoną zasobność danych z zakresu metodologii, przedstawionych w zidentyfikowanych materiałach (tj. prezentacji konferencyjnej, wynikach przedstawionych w rejestrze badań nieopublikowanych oraz data on file).
- W przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych. W przypadku jednego punktu końcowego (średniej zmiany CSFT; RESTORE) wartości SD odczytano z wykresu, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.
- Metaanaliza danych pochodzących z badania KESTREL/KITE wskazuje na heterogeniczność wyników w zakresie skuteczności: średniej zmiany BCVA (random model effect), średniej zmiany CSFT (52 tyg.), liczby iniekcji podczas 56-96 tyg. badania oraz bezpieczeństwa: nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (52 tyg.), wymioty, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi zakażenie dróg moczowych, białkomocz, wzrost ciśnienia śródgałkowego.
- Brak danych dotyczących oceny jakości życia: we włączonych badaniach (KINGFISHER, KESTREL, KITE) dla ocenianej interwencji (BRO vs AFL) nie przedstawiono wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów z DME.
- Nie zidentyfikowano badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. real world data, RWD) brolucizumabu w populacji dorosłych pacjentów

z cukrzycowym obrzękiem plamki. Brak badań RWD dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Beovu® niecałe dwa miesiące temu został dopuszczony do obrotu – pod koniec marca 2022 r. lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- do analizy głównej włączono badanie KINGFISHER, w którym dawkowanie jest niezgodne z ChPL,
- brak szerszych kryteriów włączenia do przeglądu dla analizy bezpieczeństwa (z uwagi na innowacyjny charakter technologii, zasadnym byłoby włączać badania dla AMD do analizy bezpieczeństwa),
- porównanie pośrednie realizowane podwójnym Bucherem – zasadnym byłoby przeprowadzenie metaanalizy sieciowej,
- brak walidacji istotności klinicznej BCVA (surogatowy punkt końcowy traktowany jest jako klinicznie istotny).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki analizy głównej pochodziły z 2 pierwotnych wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych (IIA), które spełniły założone przez autorów kryteria włączenia do analizy (KESTREL oraz KITE). Badania te porównywały *head-to-head* efektywność kliniczną zastosowania brolicizumabu z afliberceptem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki.

Wyniki badań KESTREL oraz KITE przedstawione zostały w publikacji Brown 2022 (dane dla 52 tygodni badania), natomiast dane dla 100 tygodni pochodzą z materiałów konferencyjnych Regillo 2022.

Dodatkowo, autorzy analizy klinicznej włączyli do analizy głównej dodatkowe badanie KINGFISHER, którego wyniki pochodzą wyłącznie z abstraktów i materiałów konferencyjnych, a także danych przekazanych przez podmiot odpowiedzialny.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących brolicizumab z ranibizumabem. Autorzy analizy zdecydowali się na przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera przez wspólne grupy referencyjne: fotokoagulację laserową (dla uzyskania porównania pośredniego RAN vs AFL) oraz aflibercept dla drugiego porównania i uzyskania ostatecznych wyników BRO vs RAN. Do analizy pośredniej włączono 5 badań RCT: 3 RCT (RESTORE, REVEAL, REFINE) dla RAN vs LPC oraz 2 RCT (VIVID, VISTA) dla AFL vs LPC. Szczegółowa charakterystyka, metodyka oraz wyniki dla analizy podwójnie pośredniej znajduje się w rozdziale 5. raportu wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – BRO vs AFL – KITE + KESTREL

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Pierwszorzędowy:
 - Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 42., 52 i 100 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Drugorzędowe:
 - Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter, poprawa BCVA o ≥ 15 lub ≥ 84 litery odczytanych na tablicy ETDRS dla 52 tyg. badania;
 - Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. i 100 tyg. badania;
 - Zmiana CSFT (grubości centralnej części siatkówki) dla 52 i 88-100 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;

- Prawidłowa wielkość CSFT (grubość centralnej części siatkówki) dla 32, 52 oraz 100 tyg. badania, określona jako odsetki pacjentów, u których CSFT <280 µm;
- Obecność płynu IRF oraz SRF (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego) w obrębie siatkówki dla 32, 52 oraz 100 tyg. badania;
- Co najmniej 2 stopniowa poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS) dla 52 i 100 tyg. badania;
- Liczba iniekcji doszkliskowych (n/średnia/mediana);
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36);
- Utrzymanie dawkowania BRO co ≥12 tygodni;
- Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Prawidłowość ekstrakcji danych została zweryfikowana przez analityków Agencji z porównaniu z materiałem źródłowym.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie dychotomiczne) – porównanie brolocizumabu z afliberceptem.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI), p	NNT	
			BRO	AFL			
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki) <280µm (ang. central subfield thickness)	KESTREL	32 tyg.	89/189 (47,1)	55/187 (29,4)	2,14 (1,40; 3,27); p<0,001	6 (4; 13)	
	KITE		86/179 (48,0)	55/181 (30,6)	2,12 (1,38; 3,26); p<0,001	6 (4; 14)	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE					2,13 (1,57; 2,88); p<0,001	6 (5; 10)
	KESTREL	52 tyg.	102/189 (54,0)	75/187 (40,1)	1,75 (1,16; 2,64); p=0,007	8 (5; 27)	
	KITE		103/179 (57,5)	75/181 (41,4)	1,92 (1,26; 2,91); p=0,002	7 (4; 18)	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE					1,83 (1,37; 2,45); p<0,001	7 (5; 13)
	KESTREL	100 tyg.	120/189 (63,5)	97/187 (51,9)	1,61 (1,07; 2,44); p=0,023	9 (5; 62)	
	KITE		111/179 (62,0)	85/181 (47,0)	1,84 (1,21; 2,81); p=0,004	7 (5; 22)	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE					1,72 (1,28; 2,31); p<0,001	8 (5; 17)
Obecność płynu śródsiatkawkowego i/lub podsiatkawkowego (ang. intraretinal fluid; IRF/subretinal fluid; SRF)	KESTREL	32 tyg.	131/189 (69,3)	156/187 (83,4)	0,45 (0,27; 0,74); p=0,001	8 (5; 19)	
	KITE		123/179 (68,7)	139/181 (76,8)	0,66 (0,42; 1,06); p=0,086	-	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE					0,55 (0,39; 0,77); p<0,001	9 (6; 21)
	KESTREL	52 tyg.	114/189 (60,3)	137/187 (73,3)	0,55 (0,36; 0,86); p=0,008	8 (5; 30)	
	KITE		97/179 (54,2)	132/181 (72,9)	0,44 (0,28; 0,68); p<0,001	6 (4; 12)	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE					0,49 (0,36; 0,67); p<0,001	7 (5; 12)
	KESTREL	100 tyg.	79/189 (41,8)	101/187 (54,0)	0,61 (0,41; 0,92); p=0,018	9 (5; 48)	
	KITE		73/179 (40,8)	103/181 (56,9)	0,52 (0,34; 0,79); p=0,002	7 (4; 18)	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI), p	NNT
			BRO	AFL		
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				0,57 (0,42 ; 0,76); p<0,001	8 (5; 15)
≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale)	KESTREL	52 tyg.	55/186 (29,6)	40/184 (21,7)	1,51 (0,94; 2,42); p=0,086	-
	KITE		51/176 (29,0)	49/177 (27,7)	1,07 (0,68; 1,69); p=0,764	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				1,27 (0,91; 1,76); p=0,160	
	KESTREL	100 tyg.	62/186 (32,8)	55/184 (29,3)	1,17 (0,76; 1,81); p=0,478	-
	KITE		64/176 (35,8)	56/177* (31,1)	1,24 (0,80; 1,93); p=0,333	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				1,21 (0,88; 1,64); p=0,235	-
Poprawa BCVA (ostrość wzroku w najlepszej korekcji) o ≥15 liter (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)	KESTREL	52 tyg.	47/189 (24,9)	49/187 (26,2)	0,93 (0,59; 1,48); p=0,769	-
	KITE		54/179 (30,2)	48/181 (26,5)	1,20 (0,76; 1,89); p=0,443	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				1,06 (0,76; 1,47); p=0,736	-
Poprawa BCVA (ostrość wzroku w najlepszej korekcji) o ≥15 lub BCVA [®] o ≥84 litery	KESTREL	52 tyg.	70/189 (37,0)	73/187 (39,0)	0,92 (0,61; 1,39); p=0,690	-
	KITE		83/179 (46,4)	68/181 (37,6)	1,44 (0,94; 2,19); p=0,091	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				1,15 (0,85; 1,54); p=0,364	-
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	KESTREL	52 tyg.	0/189 (0)	1/187 (0,5)	0,33 (0,01; 8,12); p=0,498	-
	KITE		2/179 (1,1)	3/181 (1,7)	0,67 (0,11; 4,06); p=0,664	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				0,56 (0,12; 2,63); p=0,459	-
	KESTREL	100 tyg.	4/189 (2,1)	2/187 (1,1)	2,00 (0,36; 11,05); p=0,427	-
	KITE		4/179 (2,2)	6/181 (3,3)	0,67 (0,18; 2,40); p=0,535	-
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				1,00 (0,37; 2,70); p=0,995	-
Utrzymanie dawki BRO co ≥12 tygodni, u pacjentów, u których z sukcesem zakończono pierwszy etap leczenia (tydzień 36) [q12w] ^s	KESTREL	52 tyg.	166/189 (87,6)	Nie dotyczy	-	-
	KITE		170/179 (95,1)	Nie dotyczy	-	-
	KESTREL	100 tyg.	70/189***	Nie dotyczy	-	-
	KITE		70/187***	Nie dotyczy	-	-
Utrzymanie dawki BRO co ≥12 tygodni (q12w) ^s	KESTREL	52 tyg.	104/189 (55,1)	Nie dotyczy	-	-
	KITE		90/179 (50,3)	Nie dotyczy	-	-
	KESTREL	100 tyg.	61/189 (32,9)	Nie dotyczy	-	-
	KITE		85/179 (47,5)**	Nie dotyczy	-	-

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI), p	NNT
				BRO	AFL		
Pacjenci wymagający dawkowania leków co 8 tygodni (q8w) ^{SS}		KESTREL	32 tyg.	32/159 (20,1)	45/162 (27,8)	0,66 (0,39; 1,10); p=0,110	-
		KITE		40/165 (24,2)	66/166 (39,8)	0,48 (0,30; 0,78); p=0,003	7 (4; 19)
		Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				0,56 (0,39; 0,79) p<0,001	9 (6; 21)
		KESTREL	100 tyg.	bd (52,5)	bd	-	-
KITE	bd (67,1)	bd		-	-		
Liczba iniekcji, n (%)	7 iniekcji	KESTREL	52 tyg.	106/189 (56,1)	5/187 (2,7)	46,49 (18,27; 118,27); p<0,001	2 (2; 3)
		KITE		93/179 (52,0)	5/181 (2,8)	38,07 (14,93; 97,06); p<0,001	3 (2; 3)
		Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				42,11 (21,75; 81,54); p<0,001	2 (2; 3)
	8 iniekcji	KESTREL	52 tyg.	49/189 (25,9)	5/197 (2,7)	3,74 (2,04; 6,86); p<0,001	6 (5; 11)
		KITE		61/179 (34,1)	14/181 (7,7)	6,17 (3,29; 11,54) p<0,001	4 (3; 6)
		Metaanaliza (Fixed Effect) badań KESTREL i KITE				4,80 (3,11; 7,40); p<0,001	5 (4; 7)
	9 iniekcji	KESTREL	52 tyg.	-	149/187 (79,7)	-	-
		KITE		-	145/181 (80,1)	-	-

* skorygowano wartość wpisaną przez wnioskodawcę; ***- obliczenie własne na podstawie danych źródłowych; ** 22,7% pacjentów stosowało BRO co 12 tygodni, 24,8% stosowało BRO co 16 tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z badań KESTREL oraz KITE dla zmiennych ciągłych.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie ciągłe) – porównanie brolucizumabu z afliberceptem.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia zmiana LSM (SE)*, N		Różnica średnich zmian (95% CI)*	Wynik metaanalizy, p
			BRO	AFL		
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych (pierwszorzędowy)	KESTREL	52 tyg.	+9,2 liter (0,57)*, 189	+10,5 liter (0,57)*, 187	-1,3 (-2,9; 0,3); p=0,111	0,09 (-2,54; 2,35) random effects model, p=0,939
	KITE		+10,6 liter (0,66)*, 179	+9,4 liter (0,66)*, 181	1,2 (-0,6; 3,1); p=0,204	
	KESTREL	40-52 tyg.	+9,0 liter (0,53)*, 189	+10,5 liter (0,53)*, 187	-1,5 (-2,97; -0,03); p=0,045	0,34 (-2,69; 2,01) random effects model, p=0,787
	KITE		+10,3 liter (0,62)*, 179	+9,4 liter (0,62)*, 181	0,90 (-0,82; 2,62); p=0,305	
	KESTREL	100 tyg.	+8,8 liter, 189	+10,6 liter, 187	-1,7 (-3,8; 0,4); p=0,045	0,42 (-3,80; 4,63) random effects model, p=0,846
	KITE		+10,9 liter, 179	+8,4 liter, 181	2,6 (0,2; 4,9)	
Średnia zmiana grubości centralnej części	KESTREL	52 tyg.	-166 μm, 189	-160 μm, 187	-5 (-22; 12)	-18,48 (-45,91;

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia zmiana LSM (SE)*, N		Różnica średnich zmian (95% CI)*	Wynik metaanalizy, p
			BRO	AFL		
siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych	KITE		-197µm, 179	-164 µm, 181	33 (-53; -13)	8,94 random effects model, p=0,186
	KESTREL	88-100tyg.	-171,9 µm, 189	-168,5 µm, 187	-3,5 (-20,7; 13,8)	-11,78 (-24,92; 1,35) fixed effects model, p=0,199
	KITE		-196,6 µm, 179	-173,4 µm, 181	23,2 (-43,5; -3,0)	
Liczba iniekcji doszklitkowych, średnia (SD)/mediana	KESTREL	52 tyg.	6,8 (1,2)/7, 189	8,5 (1,4)/9, 187	-1,70 (-1,96; -1,44); p<0,001	-1,61 (-1,80; -1,41) fixed effects model, p<0,001
	KITE		7 (1,3)/7, 179	8,5 (1,4)/9, 181	-1,50 (-1,78; -1,22); p<0,001	
	KESTREL	56-96 tyg.	4,4 (1,2)/4, 189	5,3 (1,3)/6, 187	-0,90 (-1,15; -0,65); p<0,001	-1,15 (-1,64; -0,66) random effect model, p<0,001
	KITE		3,8 (1,3)/4, 179	5,2 (1,3)/6, 181	-1,40 (-1,67; -1,13); p<0,001	
	KESTREL	Do 96 tyg.	10,6 (3,0)/11,0; 189	13,0 (3,2)/15,0, 187	-2,40 (-3,03; -1,77); p<0,001	-2,66 (-3,09; -2,22) fixed effects model, p<0,001
	KITE		10,3 (2,8)/10,0; 179	13,2 (3,1)/15,0, 181	-2,90 (-3,51; -2,29); p<0,001	

* Dane pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego dla Beovu;

Podsumowanie:

Wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego w obu badaniach (KITE oraz KESTREL), tj. średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami BRO oraz AFL, niezależnie od punktu pomiaru (52 oraz 100 tyg.). Zarówno BRO jak i AFL wykazały poprawę BCVA o 9-10 liter.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy BRO oraz AFL wykazano w różnicy odsetka pacjentów z prawidłową grubością centralnej części siatkówki (<280µm), gdzie w grupie pacjentów BRO odsetek ten był wyższy w obu badaniach (przedstawiono wyniki metaanalizy), a także podczas pomiaru w 32 (OR=2,13 [1,57; 2,88]; p<0,001, NNT= 6), 52 (OR=1,83 [1,37; 2,45]; p<0,001, NNT=7) oraz 100 tygodniu (OR=1,72 [1,28; 2,31]; p<0,001, NNT=8). Istotna różnica na korzyść stosowania BRO została również wykazana w przypadku punktu dotyczącego obecności płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego w obu badaniach, gdzie u pacjentów leczonych BRO odsetek pacjentów był istotnie niższy niż w grupie AFL, we wszystkich punktach pomiaru: 32 tyg. (OR=0,55 [0,39; 0,77]; p<0,001, NNT=9), 52 tyg. (OR=0,49 [0,36; 0,67]; p<0,001, NNT=7) oraz 100 tyg. (OR=0,57 [0,42 ;0,76]; p<0,001, NNT=8).

Metaanaliza badań wykazała również, iż w grupie leczonej BRO był niższy odsetek pacjentów wymagających iniekcji co 8 tygodni (dane dostępne wyłącznie dla 32 tygodnia): OR=0,56 (0,39; 0,79); p<0,001, NNT=9). Pacjenci Ci (BRO) wymagali również istotnie statystycznie mniejszej liczby iniekcji niż pacjenci leczenia AFL: 52 tyg.:MD= -1,61 (-1,80; -1,41), p<0,001; do 96 tyg.:MD= -2,66 (-3,09; -2,22), p<0,001.

Dla pozostałych mierzonych punktów końcowych nie zanotowano różnic istotnych statystycznie. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż projekt badania zakładał hipotezę typu *non-inferiority*. Uzyskane dane wykazały, iż leczenie BRO jest nie gorsze niż leczenie AFL, natomiast z uwagi na projekt badania, możliwość wnioskowania o przewagę stosowania BRO jest ograniczone.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa BRO vs AFL – KITE + KESTREL

W poniższej tabeli przedstawiono metaanalizę wyników bezpieczeństwa dla porównania BRO vs AFL. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa, w tym w podziale na rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych, przedstawiono w rozdziale 5.4 bezpieczeństwo.

Tabela 22. Bezpieczeństwo dla porównania BRO vs AFL podczas 52 oraz 100 tygodniowego okresu badania (KESTREL/KITE)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	Brolucizumab vs Aflibercept*				
						OR (95%CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wynik metaanalizy; p	Ocena heterogeniczności	
Okulistyczne zdarzenia niepożądane (badane oko) (AE) [^]	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	76 (40,2)	1,05 (0,69; 1,59); p=0,816	-	1,05 (0,77; 1,42); p=0,767 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,983 I ² (inconsistency)=0,00%	
			AFL	187	73 (39,0)					
			KITE (Brown 2022)	BRO	179					53 (29,6)
				AFL	181					52 (28,7)
	KESTREL (Brown 2022)	100 tyg.	BRO	189	92 (48,7)	0,94 (0,63; 1,41); p=0,758	-	0,97 (0,72; 1,29); p=0,814 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,842 I ² (inconsistency)=0,00%	
			AFL	187	94 (50,3)					
			KITE (Brown 2022)	BRO	179					73 (40,8)
				AFL	181					74 (40,9)
Nieokulistyczne zdarzenia niepożądane (AE) [^]	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	128 (67,7)	1,12 (0,73; 1,72); p=0,610	-	0,85 (0,50; 1,46); p=0,558 <i>random effects model</i>	Cochran Q=3,07(df=1) p=0,080 I ² (inconsistency)=67,44%	
			AFL	187	122 (65,2)					
			KITE (Brown 2022)	BRO	179					108 (60,3)
				AFL	181					127 (70,2)
	KESTREL (Brown 2022)	100 tyg.	BRO	189	146 (77,2)	1,04 (0,65; 1,69); p=0,858	-	0,97 (0,69; 1,37); p=0,861 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,19(df=1) p=0,664 I ² (inconsistency)=0,00%	
			AFL	187	143 (76,5)					
			KITE (Brown 2022)	BRO	179					136 (76,0)
				AFL	181					141 (77,9)
Okulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (badane oko) (SAE)	KESTREL (Brown 2022)	52 tyg.	BRO	189	2 (1,1)	0,49 (0,09; 2,70); p=0,413	-	0,86 (0,29; 2,57); p=0,782 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,77(df=1) p=0,381 I ² (inconsistency)=0,00%	
			AFL	187	4 (2,1)					
			KITE (Brown 2022)	BRO	179					4 (2,2)
				AFL	181					3 (1,7)
	KESTREL (Brown 2022)	100 tyg.	BRO	189	7 (3,7)	1,40 (0,44; -)	-	1,51	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,835	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Aflibercept*			
	<i>Brown 2022</i>)		AFL	18	5 (2,7)	4,49); p=0,572	-	(0,61; 3,75); p=0,370 <i>fixed effects model</i>	I ² (inconsistency)=0,00%
	<i>Brown 2022</i>)		BRO	17	5 (2,8)				
			AFL	18	3 (1,7)				
Nieokulistyczne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	<i>Brown 2022</i>)	52 tyg.	BRO	18	35 (18,5)	0,92 (0,55; 1,54); p=0,755	-	0,85 (0,59; 1,23); p=0,396 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,18(df=1) p=0,668 I ² (inconsistency)=0,00%
	<i>Brown 2022</i>)		AFL	18	37 (19,8)				
	<i>Brown 2022</i>)	BRO	17	30 (16,8)	0,78 (0,46; 1,34); p=0,370	-			
	<i>Brown 2022</i>)	AFL	18	37 (20,4)					
	<i>Brown 2022</i>)	100 tyg.	BRO	18	53 (28,0)	0,96 (0,61; 1,50); p=0,858	-	0,86 (0,63; 1,19); p=0,372 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,42(df=1) p=0,517 I ² (inconsistency)=0,00%
	<i>Brown 2022</i>)		AFL	18	54 (28,9)				
	<i>Brown 2022</i>)	BRO	17	48 (26,8)	0,78 (0,49; 1,22); p=0,277	-			
	<i>Brown 2022</i>)	AFL	18	58 (32,0)					

Analiza danych z badań KITE oraz KESTREL wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (BRO vs AFL).

Pomiędzy grupami pacjentów zbliżone były odsetki rezygnacji z badania (OR=1,33 [95%CI 0,79; 2,24], p=0,291), w tym również rezygnację z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,75 [95%CI 0,26; 2,17], p=0,75), także ogólnie utraty pacjentów z leczenia (OR=1,38 (95% CI: 0,86; 2,22); p= 0,188) oraz utraty z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,84 (95% CI: 0,37; 1,91); p=0,862).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRO oraz AFL w zakresie: okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: [1,05 (95%CI: 0,77; 1,42); p=0,767] i [0,97 (95% CI: 0,72; 1,29); p=0,814]); nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji; (kolejno: OR=0,85 (95% CI: 0,50; 1,46); p=0,558 oraz OR=0,97 (95 %CI: 0,69; 1,37); p=0,861); ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: OR=0,86 (95% CI: 0,29; 2,57); p=0,782 oraz OR=1,51 (95% CI: 0,61; 3,75); p=0,370); ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: OR=0,85 (95% CI:0,59; 1,23); p=0,396 oraz OR=0,86 (95% CI: 0,63; 1,19); p=0,372).

W obu analizowanych okresach obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów dla 52 tyg. okresu obserwacji: OR= 2,02 (95% CI: 0,60; 6,77); p=0,255 oraz 100 tyg. okresu obserwacji: OR= 1,34 (95% CI: 0,68; 2,60); p=0,396.

Ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takich jak:

- zapalenie wnętrza gałki ocznej podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,51 (95% CI: 0,05; 4,96); p= 0,566 oraz OR=2,10 (95% CI: 0,19; 23,38); p= 0,546. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie;
- zapalenia śródgałkowego podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=2,54 (95% CI: 0,79; 8,15); p=0,118 oraz OR=2,44 (95% CI: 0,85; 7,00); p=0,096. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie;
- niedrożności naczyń siatkówki podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=1,96 (95% CI: 0,20; 18,86); p=0,618 oraz OR=2,01 (95% CI: 0,36; 11,03); p=0,430. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

Jedynym istotnym statystycznie wynikiem w zakresie analizy bezpieczeństwa jest wynik metaanalizy dotyczący szans wystąpienia zapalenia spojówki wynoszący OR=5,81 (95% CI: 1,02; 33,16); p=0,048 na korzyść pacjentów leczonych afliberceptem.

4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności – BRO vs AFL – KINGFISHER

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki z badania KINGFISHER, które zostało dodatkowo opisane przez wnioskodawcę włączone do analizy głównej. Należy mieć jednak na uwadze, iż wyniki tego badania dostępne były wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych oraz materiałów udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny. Jednocześnie, w konsekwencji nie było możliwa ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu, w związku z czym wyniki należy traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania BRO z AFL w zakresie zmiennych ciągłych.

Tabela 23. Porównanie BRO vs AFL - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Brolucizumab vs Aflibercept		
					Średnia zmiana LSM (95% CI)^	Różnica średnich zmian (95% CI)^	Wartość p^
Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	12,2 liter (11,2; 13,2)	1,1 (-0,6; 2,9)	p<0,001 ¹ p=0,099 ²
			AFL	171	11,0 liter (9,6; 12,4)		
Średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych		BRO	346	-237,8 µm (-247,9; -227,7)	-41,4 (-58,9; -23,8)	p<0,001	
		AFL	171	-196,5 µm (-210,8; -182,1)			

1 – dla hipotezy non-inferiority; 2- dla hipotezy superiority

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania BRO z AFL w zakresie zmiennych dychotomicznych.

Tabela 24. Porównanie BRO vs AFL - zmienne dychotomiczne.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Aflibercept		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Prawidłowe CSFT (grubość centralnej części siatkówki <280 µm)	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	12 tyg.	BRO	346	124 (35,8)	2,34 (1,51; 3,62)	7 (5; 12)	<0,001
			AFL	171	33 (19,3)			
		24 tyg.	BRO	346	177 (51,2)	2,40 (1,63; 3,53)	5 (4; 9)	<0,001
			AFL	171	52 (30,4)			
		52 tyg.	BRO	346	229 (66,2)	2,76 (1,89; 4,02)	5 (4; 7)	<0,001
			AFL	171	71 (41,5)			
Brak płynu IRF oraz SRF (śródsiatkawkowego oraz podsiatkawkowego)	KINGFISHER (Barakat 2022, NCT03917472)	12 tyg.	BRO	346	38 (11,0)	1,99 (0,96; 4,09)	-	0,063
			AFL	171	10 (5,8)			
		24 tyg.	BRO	346	84 (24,3)	2,56 (1,50; 4,39)	8 (6; 17)	<0,001
			AFL	171	19 (11,1)			
		52 tyg.	BRO	346	144 (41,6)	2,50 (1,64; 3,79)	6 (4; 10)	<0,001
			AFL	171	38 (22,2)			
≥2 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale)^	KINGFISHER (NCT03917472)	12 tyg.	BRO	221	56 (25,3)	1,57 (0,89; 2,75)	-	0,116
			AFL	118	21 (17,8)			
		24 tyg.	BRO	221	82 (37,1)	1,24 (0,77; 1,99)	-	0,369
			AFL	118	38 (32,2)			
		52 tyg.	BRO	221	95 (43,0)	1,22 (0,77; 1,93)	-	0,388
			AFL	118	45 (38,1)			

Punkt końcowy	Badanie	Okres	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Aflibercept		
≥3 stopniowa poprawa w skali DRSS (ang. <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i>) [^]	KINGFISHER (NCT03917472)	12 tyg.	BRO	221	18 (8,1)	1,22 (0,51; 2,89)		0,653
			AFL	118	8 (6,8)			
		24 tyg.	BRO	221	33 (14,9)	1,12 (0,59; 2,13)		0,732
			AFL	118	16 (13,6)			
		52 tyg.	BRO	221	40 (18,1)	1,23 (0,67; 2,25)		0,508
			AFL	118	18 (15,3)			
Poprawa BCVA o ≥5 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	286 (82,7)	1,65 (1,06; 2,57)	12 (7; 100)	0,026
			AFL	171	127 (74,3)			
Poprawa BCVA o ≥10 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	211 (61,0)	1,25 (0,86; 1,81)		0,238
			AFL	171	95 (55,6)			
Poprawa BCVA o ≥15 liter	KINGFISHER (NCT03917472)	52 tyg.	BRO	346	151 (43,6)	1,14 (0,79; 1,66)		0,477
			AFL	171	69 (40,4)			
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter	KINGFISHER (Barakat 2022)	52 tyg.	BRO	342	3 (0,9)	5,54 (0,16; 194,18)	-	0,345
			AFL	170	0 (0,0)			

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania BRO z AFL w zakresie zmiennych time-to-event.

Tabela 25. Porównanie BRO vs AFL - zmienne time-to-event.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu (95% CI) [^]	Różnica median	Wartość p
Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu siatkówkowego (SRF oraz IRF)	KINGFISHER (Barakat 2022)	BRO	346	52,3 (51,4; 53,0)	-	-
		AFL	171	NA (NA; NA)		

Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, dotyczącego zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku potwierdzają założoną hipotezę *non-inferiority*, wskazując na brak znaczących różnic pomiędzy grupami BRO oraz AFL w 52 tyg. badania (MD=1,1 [95%CI -0,6; 2,9], *non-inferiority* - $p < 0,0011$; *superiority* - $p = 0,0992$).

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, i.s. różnice na korzyść zastosowania BRO względem AFL wykazano w poprawie BCVA o ≥ 5 liter (82,7% vs 74,3%; OR=1,65 [95%CI 1,06; 2,57], $p = 0,026$). W przypadku poprawy BCVA o ≥ 10 oraz 15 liter w 52 tyg., pomiędzy grupami nie stwierdzono i.s. różnic (odpowiednio: OR=1,25; [95%CI: 0,86; 1,81] oraz OR=1,14 [95% CI: 0,79; 1,66]). Kolejnym mierzonym punktem było pogorszenie się BCVA o min. 15 liter. W tym przypadku również nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy grupami (OR=5,54 [95% CI: 0,16; 194,18]).

W badaniu analizowano również punkty końcowe związane z grubością siatkówki w polu centralnym: średnia zmiana grubości centralnej części siatkówki (52 tyg.) oraz odsetek pacjentów, u których grubość centralnej części siatkówki powróciła do prawidłowych rozmiarów $< 280 \mu\text{m}$ (12, 24 oraz 52 tyg.). Oba te punkty wskazują na i.s. korzyść stosowania BRO względem AFL, zarówno w przypadku średniej zmiany (MD = -41,4 μm ; [95% CI: -58,9; -23,8]) jak i odsetka pacjentów z prawidłową grubością w 12 (OR=2,34 [95% CI: 1,51; 3,62]; NNT=7; $p < 0,001$), 24 (OR=2,40 [95% CI: 1,63; 3,53]; NNT=5; $p < 0,001$) jak i 52 tygodniu obserwacji (OR=2,76 [95% CI: 1,89; 4,02]; NNT=5; $p < 0,001$).

Wyniki badania wskazują również na pozytywny wpływ zastosowania BRO względem AFL w zakresie braku obecności wystąpienia płynu w obrębie siatkówki (IRF i SRF) w leczonym oku. Wyniki w 24 oraz 52 tygodniu obserwacji wskazują na i.s. różnicę na korzyść BRO, wynosząca odpowiednio: 24,3% vs 11,1% (OR=2,56; [95% CI: 1,50; 4,39]; $p < 0,001$) oraz 41,6% vs 22,2% (OR=2,50; [95% CI: 1,64; 3,79]; $p < 0,001$).

Ostatnim punktem w analizowanym badaniu była ocena progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS) w postaci szansy wystąpienia min. 2 lub 3-stopniowej poprawy w skali DRSS. Analiza nie wykazała i.s. różnic pomiędzy BRO oraz AFL w żadnym z analizowanych punktów czasowych (12, 24 oraz 52 tyg.)

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – BRO vs AFL – KINGFISHER

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu KINGFISHER. Szczegółowe wyniki dla wszystkich występujących zdarzeń niepożądanych przedstawione zostały w rozdziale 4.4 analizy wnioskodawcy.

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa BRO vs AFL.

Punkt końcowy		Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Brolucizumab vs Aflibercept		
							OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) [^]	Okulistyczne (oko badane)	<i>KINGFISHER (Barakat 2022)</i>	do 52 tyg.	BRO	346	105 (30,3)	0,83 (0,56; 1,22)	-	0,340
				AFL	171	59 (34,5)			
	Nieokulistyczne			BRO	346	209 (60,4)	1,19 (0,82; 1,73)	-	0,354
				AFL	171	96 (56,1)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) [^]	Okulistyczne (oko badane)			BRO	346	3 (0,9)	5,53 (0,16; 195,06)	-	0,347
				AFL	171	0 (0,0)			
	Nieokulistyczne			BRO	346	69 (19,9)	0,93 (0,59; 1,47)	-	0,768
				AFL	171	36 (21,1)			
Zgony		BRO	346	7 (2,0)	0,69 (0,21; 2,19)	-	0,524		
		AFL	171	5 (2,9)					
AEs szczególnego zainteresowania (AESIs)	Zapalenie śródgałkowe†	BRO	346	14 (4,0)	1,40 (0,50; 3,95)	-	0,525		
	AFL	171	5 (2,9)						
	Zapalenie naczyń siatkówki†	BRO	346	3 (0,9)	1,49 (0,15; 14,40)	-	0,732		
		AFL	171	1 (0,6)					
	Niedrożność naczyń siatkówki	BRO	346	1 (0,3)	0,49 (0,03; 7,93)	-	0,618		
		AFL	171	1 (0,6)					
Utrata pacjentów badania	Ogółem	<i>KINGFISHER (NCT03917472)</i>	do 52 tyg.	BRO	346	35 (10,1)*	1,17 (0,62; 2,21)	-	0,627
				AFL	171	15 (8,8)*			
	Zdarzenia niepożądane			BRO	346	3 (0,9)*	1,49 (0,15; 14,40)	-	0,732
				AFL	171	1 (0,6)*			
	Zgon			BRO	346	7 (2,0)*	0,69 (0,21; 2,19)	-	0,524
				AFL	171	5 (2,9)*			
	Decyzja pacjenta			BRO	346	11 (3,2)*	1,37 (0,43; 4,37)	-	0,594
				AFL	171	4 (2,3)*			

	Decyzja lekarza			BRO	346	4 (1,16)*	7,06 (0,21; 241,20)	-	0,278
				AFL	171	0 (0,0)*			
	Utrata z okresu follow-up			BRO	346	10 (2,9)*	0,99 (0,33; 2,94)	-	

Podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji, odsetek zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych) wskazywał na i.s. przewagę BRO nad AFL (41,62% vs 53,8% dla BRO vs AFL; (OR=0,61; [95% CI: 0,42; 0,89]; p=0,009). W przypadku występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, różnice pomiędzy grupami nie były i.s. (OR=5,53 [0,16; 195,06]; p=0,34).

Do i.s. statystycznie niepożądanych zdarzeń w oku na korzyść BRO należało otarcie rogówki (0% vs 2,9% dla BRO vs AFL; OR=0,06; [95% CI: 0,00; 0,77]; p=0,031) oraz cukrzycowy obrzęk siatkówki (0% vs 2,3% dla BRO vs AFL; OR=0,07; [95% CI: 0,01; 0,99]; p=0,049). Stosowanie BRO wiązało się również z rzadszym zwiększeniem stężenia kreatyniny we krwi (1,16% vs 4,09% dla BRO vs AFL; OR=0,27; [95% CI: 0,08; 0,95]; p=0,041), rzadszym bólem głowy (0,87% vs 4,09% dla BRO vs AFL; [OR=0,20; 95% CI: 0,05; 0,80]; p=0,023) oraz kaszlem (0,87% vs 5,26% dla BRO vs AFL; OR=0,16; [95%CI: 0,04; 0,59]; p=0,006).

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy grupami. Pełna lista analizowanych punktów dostępna jest w rozdziale 4.4 analizy wnioskodawcy.

4.2.1.5. Wyniki analizy skuteczności – BRO vs RAN

W ramach podwójnego porównania pośredniego wnioskodawca wskazał, iż możliwe jest wykonanie porównania dla następujących punktów końcowych:

- Zmiana BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany względem wartości wyjściowych mierzonej liczbą przeczytanych liter na tablicy ETDRS;
- Zmiana CSFT (grubości centralnej części siatkówki) dla 52 tyg. badania, określona na podstawie średniej zmiany mierzonej w μm względem wartości wyjściowych;
- Poprawa BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg badania;
- Pogorszenie BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku), o co najmniej 15 liter odczytanych na tablicy ETDRS dla 52. tyg badania;
- Poprawa w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS) dla 52 tyg. badania określona jako: odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w ocenianym punkcie czasowym względem wartości wyjściowej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania podwójnie pośredniego dla porównania brolicizumabu z ranibizumabem. Szczegółowe wyniki i charakterystyka badań pierwotnych wykorzystanych do analizy przedstawione zostały w analizie wnioskodawcy w rozdziałach 6.4 oraz 6.5.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności - BRO vs RAN.

Punkt końcowy	BRO vs AFL WMD/OR (95% CI)*	RAN vs AFL; WMD/OR (95% CI)*		BRO vs RAN WMD/OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC		
Zmiana BCVA	WMD = -0,09 liter (-2,54; 2,35) <i>Random effects model</i>	WMD = 5,26 liter (3,99; 6,53) <i>Fixed effects model</i>	WMD = 10,01 liter (8,32; 11,69) <i>Fixed effects model</i>	WMD = 4,66 liter (1,43; 7,89); p=0,005 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO
		RAN vs AFL: WMD=-4,75 liter (-6,86; -2,64); p<0,001; <i>Fixed effects model</i>			

Punkt końcowy	BRO vs AFL WMD/OR (95% CI)*	RAN vs AFL; WMD/OR (95% CI)*		BRO vs RAN WMD/OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
		WMD = -66,36 μ m (-85,91; -46,80) <i>Fixed effects model</i>	WMD = -118,56 μ m (-143,90; -93,22) <i>Fixed effects model</i>		
Zmiana CSFT	WMD = -18,48 μ m (-45,91; 8,94) <i>Random effects model</i>	WMD = -66,36 μ m (-85,91; -46,80) <i>Fixed effects model</i>	WMD = -118,56 μ m (-143,90; -93,22) <i>Fixed effects model</i>	WMD = -70,68 μ m (-112,83; -28,53); p=0,001 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO
		RAN vs AFL: WMD = 52,20 (20,19; 84,21); p=0,001; <i>Fixed effects model</i>			
Poprawa BCVA o \geq 15 liter	OR=1,06 (0,76; 1,47) <i>Fixed effects model</i>	OR = 2,86 (1,78; 4,61) <i>Fixed effects model</i>	OR=5,17 (3,18; 8,42) <i>Fixed effects model</i>	OR = 1,93 (0,91; 4,09); p=0,087 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=0,55 (0,28; 1,09); p=0,088; <i>Fixed effects model</i>			
Pogorszenie BCVA o \geq 15 liter	OR = 0,56 (0,12; 2,63) <i>Fixed effects model</i>	OR = 0,23 (0,08; 0,63) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,05 (0,01; 0,25); <i>Fixed effects model</i>	OR = 0,12 (0,01; 1,42); p=0,093 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=4,60 (0,68; 31,12); p=0,11; <i>Fixed effects model</i>			
\geq 2 stopniowa poprawa wg DRSS	OR = 1,27 (0,91; 1,76) <i>Fixed effects model</i>	OR = 1,29 (0,58; 2,89) <i>Fixed effects model</i>	OR=2,97 (1,82; 4,84) <i>Fixed effects model</i>	OR = 2,95 (1,103; 7,91); p=0,031 <i>Fixed effects model</i>	IS na korzyść BRO
		RAN vs AFL: OR=0,43 (0,17; 1,11); p=0,082; <i>Fixed effects model</i>			

Podwójne porównanie pośrednie wykazało i.s. przewagę BRO and RAN w zakresie średniej poprawy BCVA (mierzona jako liczba dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS). Po 12 miesiącach wynik średniej ważonej różnic wynosił 4,66 liter (95%CI 1,43; 7,89); p=0,005. W przypadku poprawy lub pogorszenia BCVA o \geq 15 liter porównanie wskazuje jednak na brak i.s. różnic pomiędzy grupami (odpowiednio: OR=1,93 [0,91; 4,09]; p=0,087 oraz OR=0,12 [95% CI: 0,01; 1,42]).

Podwójna analiza pośrednia wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji było istotnie statystycznie większe w grupie BRO w porównaniu z RAN (-70,68 μ m [95%CI: -112,83; -28,53], p=0,031). Wyniki wskazują również, iż grupa leczona BRO ma większą szansę na uzyskanie \geq 2 stopniowej poprawy według skali DRSS. Iloraz szans wynosił 2,95 [95% CI: 1,103; 7,91], p=0,031.

4.2.1.6. Wyniki analizy bezpieczeństwa BRO vs RAN

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego BRO vs RAN dla 52 tyg.

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		BRO vs RAN OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
		RAN vs LPC	AFL vs LPC		
Okulistyczne AEs (oko badane)	OR=1,05 (0,77; 1,42) <i>Fixed effects model</i>	OR=1,50 (1,08; 2,08) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,77 (0,55; 1,07) <i>Integrated safety analysis set</i>	OR=0,54 (0,31; 0,94); p=0,030 <i>Fixed effects model</i>	IS+ na korzyść BRO
		RAN vs AFL: OR=1,95 (1,22; 3,12); p=0,005; <i>Fixed effects model</i>			
Nieokulistyczne AEs	OR=0,85 (0,50; 1,46) <i>Random effects model</i>	OR=0,91 (0,68; 1,22) <i>Fixed effects model</i>	OR=1,08 (0,74; 1,57) <i>Integrated safety analysis set</i>	OR=1,01 (0,49; 2,08); p=0,974 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=0,84 (0,52; 1,36); p=0,482; <i>Fixed effects model</i>			
Okulistyczne SAEs (oko badane)	OR=0,86 (0,29; 2,57) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,36 (0,07; 1,79) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,41 (0,14; 1,17) <i>Integrated safety analysis set</i>	OR=0,98 (0,11; 8,83); p=0,984 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=0,88 (0,13; 6,14); p=0,896; <i>Fixed effects model</i>			
Nieokulistyczne SAEs	OR=0,85 (0,59; 1,23)	OR=1,09 (0,72; 1,65) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,98 (0,66; 1,45) <i>Integrated safety analysis set</i>	OR=0,77 (0,39; 1,50); p=0,438	NS

Punkt końcowy	BRO vs AFL OR (95% CI)*	RAN vs AFL; OR (95% CI)*		BRO vs RAN OR (95% CI)*	Istotność statystyczna
	<i>Fixed effects model</i>	RAN vs AFL: OR=1,11 (0,63; 1,97); p=0,716; <i>Fixed effects model</i>		<i>Fixed effects model</i>	
Zgony	OR=2,02 (0,60; 6,77) <i>Fixed effects model</i>	OR=1,60 (0,35; 7,23) <i>Fixed effects model</i>	OR=2,01 (0,37; 11,08) <i>Integrated safety analysis set</i>	OR=2,53 (0,19; 34,06); p=0,485 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=0,80 (0,08; 7,71); p=0,844; <i>Fixed effects model</i>			
Rezygnacje z badania ogółem	OR=1,33 (0,79; 2,24) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,54 (0,35; 0,83) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,78 (0,45; 1,37) <i>Fixed effects model</i>	OR=1,93 (0,80; 4,64); p=0,143 <i>Fixed effects model</i>	NS
		RAN vs AFL: OR=0,69 (0,34; 1,39); p=0,303; <i>Fixed effects model</i>			
Rezygnacje z badania z powodu AEs	OR=0,75 (0,26; 2,17) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,62 (0,29; 1,31) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,44 (0,15; 1,29) <i>Fixed effects model</i>	OR=0,53 (0,10; 2,87); p=0,463 <i>Fixed effects model</i>	NS

Iloraz szans wystąpienia okulistycznych (oczných) zdarzeń niepożądanych raportowanych w oku badanym wynosi 0,54 (95% CI: 0,31; 0,94) i osiągnął istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p=0,03). W zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy BRO oraz RAN.

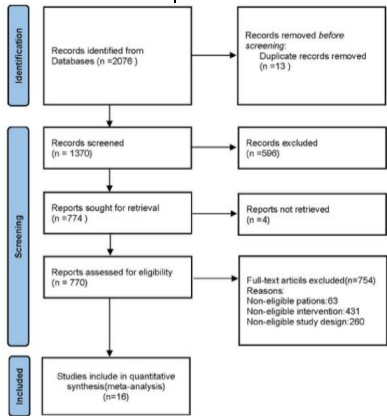
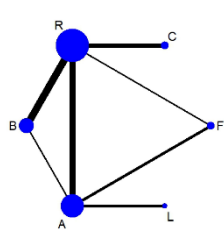
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego odnalezionego w wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez: „Xianhuai Wang, Xinyu Guo, Tianhui Li, Xincheng Sun. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis. <https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276181>”. Uzupełnienie zostało przygotowane przez wnioskodawcę na prośbę Agencji. Wnioski z niżej przedstawionego przeglądu są spójne z wynikami analizy wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Wang 2022

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2022</p> <p>Źródło finansowania: Changzhou Municipal Health Commission Major Project (ZD201712)</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową dotyczący oceny skuteczności klinicznej 6 leków z grupy anti-VEGF w leczeniu DME</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA);</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lutego 2022 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze znamionym obrzękiem plamki (DME) w przebiegu cukrzycy typu I lub II wymagających terapii anti-VEGF</p> <p>Interwencje: brolucizumab (L), ranibizumab (R), aflibercept (A), konbercept (B), bewacyzumab (F) oraz faricimab (F)</p> <p>Komparatory: ww. leki porównywane względem siebie</p> <p>Punkty końcowe: Zmiana BCVA: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; Zmiana CMT: średnia zmiana grubości centralnej plamki żółtej (CMT) mierzona za pomocą optycznej tomografii koherentnej (OCT) względem wartości wyjściowej.</p> <p>Okres obserwacji (<i>follow-up</i>): powyżej 6 miesięcy</p> <p>Metodyka: Typ badania: Randomizowane kontrolowane badania kliniczne</p> <p>Przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP oraz Wanfang</p> <p>Słowa kluczowe: brak danych</p> <p>Język: brak zawężenia</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania retrospektywne, badania zawierające niekompletne dane oraz niejasne wskaźniki; badania oceniające zastosowanie terapii skojarzonej oraz kortykosteroidów, czy laseroterapii</p>	<p>Włączone badania: Łącznie do niniejszego przeglądu włączono 16 badań RCT (<i>Ekinci 2014, Alexandros 2020, Fouda 2017, Khaled 2020, DRCRnet2015, Nepomuc 2013, Qsy 2020, Vader 2020, Wiley 2016, Shenhm 2021, DuanMM 2016, KESTREL, KITE, Jayashree 2019, YOSEMITE 2022</i> oraz <i>RHINE 2022</i>).</p> <p>Piętnaście badań było badaniami dwuramiennymi, a jedno badanie było badaniem trójramiennym. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy w przypadku sześciu badań (<i>Khaled 2020, Qinsy 2020, Vader 2020, Shenhm 2021, DuanMM 2016</i> oraz <i>Jayashree 2019</i>), a dla pozostałych (<i>Ekinci 2014, Alexandros 2020, Fouda 2017, Nepomuc 2013, Wiley2016, YOSEMITE 2022</i>) wynosił ponad sześć miesięcy. Czas najbliższy 12. miesiącom przyjęto jako punkt końcowy okresu obserwacji.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>KESTREL, KITE</i>) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników dot. skuteczności. Pozostałe badania zostały wyłączone z raportu na etapie selekcji po tytułach i abstraktach lub na etapie pełnych tekstów z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej.</p> <p>Schemat PRISMA procesu selekcji badań</p> 
<p>Sieć dostępnych danych w zakresie oceny dla: zmiany CMT (rycina A) oraz zmiany BCVA (rycina B) w populacji pacjentów leczonych ranibizumabem, afliberceptem, konberceptem, bewacyzumabem, brolucizumabem oraz faricimabem</p>			
<p>(B)</p> 		<p>Punkty na rycinach wskazują poszczególne interwencje (A: Aflibercept B: Bewacyzumab R: Ranibizumab C: Konbercept L: Brolucizumab F: Faricimab).</p> <p>Im większy punkt, tym więcej pacjentów otrzymuje dany lek. Linia prosta wskazuje bezpośrednie porównanie między dwoma lekami.</p> <p>Im grubsza linia, tym większa liczba badań, w których oba leki były bezpośrednio porównywane, przy czym najwięcej porównań odnotowano między ranibizumabem i bewacyzumabem (6 badań).</p> <p>Ogólna heterogeniczność badań uwzględnionych w metaanalizie była niska ($I^2 = 0$).</p>	
<p>Wyniki</p>			

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	(A) Skuteczność w zakresie redukcji (zmniejszenia) CMT względem wartości wyjściowych, sklasyfikowano według skumulowanego prawdopodobieństwa → Ranking terapii: <u>Faricimab (0,9) > Brolicizumab (0,87) > Aflibercept (0,58) > Konbercept (0,37) > Ranibizumab (0,29) > Bewacyzumab (0)</u> . Oceniana interwencja jest na drugim miejscu w rankingu dla oceny CMT; nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między faricimabem, konberceptem i brolicizumabem.		
	(B) Skuteczność w zakresie poprawy BCVA względem wartości wyjściowych, również sklasyfikowano według skumulowanego prawdopodobieństwa → Ranking terapii: <u>Konbercept (0,87) > Faricimab (0,79) > Aflibercept (0,61) > Brolicizumab (0,51) > Ranibizumab (0,2) > Bewacyzumab (0,02)</u> . Oceniana interwencja jest na czwartym miejscu w rankingu dla BCVA; nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między konberceptem i faricimabem, afliberceptem, brolicizumabem.		
	(C) Podczas pomiaru dwóch wskaźników (CMT i BCVA) w tym samym czasie bewacyzumab został użyty jako punkt odniesienia, względna zmiana CMT została wykorzystana jako odcięta, a BCVA względem tej zmiennej została użyta jako rzędna. Najbardziej skuteczną terapią w leczeniu DME okazała się terapia faricimabem.		
	Wnioski		
	Jest to pierwsza metaanaliza NMA porównująca skuteczność sześciu leków anti-VEGF w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki. Autorzy przeglądu <i>Wang 2022</i> wskazują, że ogólna heterogeniczność włączonych do NMA badań była niska ($I^2=0\%$) → brak znaczącej heterogeniczności pomiędzy badaniami – dwa badania (<i>KITE, KESTREL</i>) porównywały bezpośrednio brolicizumab względem afliberceptu, wskazując na zbliżoną poprawę w zakresie BCVA, wnioskowanie zbieżne z wynikami NMA (wyniki zgodne z AKL wnioskodawcy). Faricimab był terapią, która uzyskała pierwsze miejsce w rankingu ocenianych terapii w poprawie CMT i BCVA. Przy czym, nie wykazano statystycznej istotności faricimabu względem brolicizumabu. Ograniczenia przeglądu to m.in. brak oceny punktów dot. bezpieczeństwa, a także różnice w jakości analizowanych badań. Autorzy wskazują również na brak całkowitego ujednoczenia uwzględnionego okresu obserwacji.		

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

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Beovu)

Najczęstsze działania niepożądane:

Występujące często: pogorszenie ostrości wzroku, zaćma (zmętnienie soczewki oka), wylew spojówkowy (krwawienie z przodu oka) oraz męty w ciele szklistym (plamy w polu widzenia) i niezbyt często: ślepotą, zapalenie wnętrza gałki ocznej, niedrożność tętnicy siatkówki (zablokowanie przepływu krwi w tętnicy siatkówki) i odwarstwienie siatkówki (oddzielenie się siatkówki od tylnej części oka). Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Beovu znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości występowania*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień)	Często
Zaburzenia oka	
Obniżenie ostrości wzroku	Często
Krwotok siatkówkowy	Często
Zapalenie błony naczyniowej	Często
Zapalenie tęczówki	Często
Odlączenie ciała szklistego	Często
Przedarcie siatkówki	Często
Zaćma	Często
Wylew spojówkowy	Często
Męty w ciele szklistym	Często
Ból oka	Często
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	Często
Zapalenie spojówek	Często
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	Często
Niewyraźne widzenie	Często

Otarcie rogówki	Często
Punkcikowate zapalenie rogówki	Często
Ślepotą	Niezbyt często
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Niezbyt często
Odwartwienie siatkówki	Niezbyt często
Przekrwienie spojówek	Niezbyt często
Nasilone łzawienie	Niezbyt często
Nieprawidłowe odczucia w oku	Niezbyt często
Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie ciała szklonego	Niezbyt często
Zapalenie w obrębie komory przedniej oka	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	Niezbyt często
Odczyn zapalny w komorze przedniej	Niezbyt często
Obrzęk rogówki	Niezbyt często
Krwotok do ciała szklonego	Niezbyt często
Niedrożność naczyń siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie naczyń siatkówki	Niezbyt często
*Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	
Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia odpowiedzi immunologicznej (przeciwciała przeciwko brolicizumabowi pojawiające się w czasie leczenia przez 52 tygodni wykryto u 12-18% pacjentów)	
Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego po podaniu do ciała szklonego inhibitorów VEGF (w badaniach klinicznych z brolicizumabem stosowanym u pacjentów z AMD i DME odnotowano małą częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych).	

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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, przedarcie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki

Wstrzyknięcia do ciała szklonego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej, odwarstwienia siatkówki i przedarcia siatkówki. Podczas każdego podania produktu Beovu należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Należy poinformować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wyżej wymienione zdarzenia. Zapalenie śródgałkowe w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki. Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono, że zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki są zdarzeniami o podłożu immunologicznym. U pacjentów, u których wystąpią takie zdarzenia, należy przerwać leczenie produktem Beovu i niezwłocznie zastosować leczenie.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklonego 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:

- o pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- o przerwanie ciągłości siatkówki;
- o krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- o 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 nietoczących 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 i DME, u których w wywiadzie wystąpił udar, przemijający napad niedokrwienności 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”.

Populacje, dla których dane są ograniczone

Doświadczenie z leczeniem produktem Beovu pacjentów z cukrzycą i poziomem HbA1c powyżej 10% lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową jest ograniczone. Brak jest także doświadczenia z leczeniem produktem Beovu pacjentów z cukrzycą i niekontrolowanym nadciśnieniem. Podczas leczenia tych pacjentów lekarz powinien uwzględnić brak tych informacji.

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)

Producent w porozumieniu z Europejską Agencją Leków 4 listopada 2021 r. skierował do fachowych pracowników ochrony zdrowia komunikat dotyczący aktualizacji zaleceń w celu minimalizacji znanego ryzyka wystąpienia zapalenia śródgałkowego, w tym zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki.

- o Zapalenie śródgałkowe w tym przypadki zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki mogą wystąpić po pierwszej iniekcji produktu leczniczego Beovu® do ciała szklistego jak również w każdym momencie terapii. Zdarzenia te były obserwowane częściej na wczesnym etapie leczenia.
- o Większą liczbę zapaleń śródgałkowych obserwowano wśród pacjentów z przeciwciałami przeciwko brolucizumabowi powstałymi podczas leczenia. Zapalenie naczyń siatkówki i / lub niedrożność naczyń siatkówki są zdarzeniami o podłożu immunologicznym.

- U pacjentów, u których wystąpi zapalenie śródgałkowe, w tym zapalenie naczyń siatkówki i / lub niedrożność naczyń siatkówki, leczenie produktem Beovu® należy zakończyć i niezwłocznie rozpocząć leczenie tych zdarzeń.
- Dawki podtrzymujące produktu leczniczego Beovu® (po podaniu 3 pierwszych iniekcji) nie powinny być podawane w odstępach mniejszych niż 8 tygodni. Zalecenie to opiera się na wynikach badania MERLIN (więcej informacji, patrz punkt „Dodatkowe informacje” poniżej).
- Pacjenci z wywiadem zapalenia śródgałkowego i / lub niedrożności naczyń siatkówki w roku poprzedzającym leczenie produktem Beovu® podlegają ryzyku wystąpienia zapalenia naczyń siatkówki i / lub niedrożności naczyń siatkówki i powinni być ściśle monitorowani.
- Stwierdzono, że płeć żeńska stanowi dodatkowy czynnik ryzyka tych zdarzeń. Większą częstość ich występowania stwierdzono także wśród Japończyków.
- Należy pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia śródgałkowego, zapalenia naczyń siatkówki i niedrożności naczyń siatkówki oraz doradzić im, by niezwłocznie zgłaszali się do lekarza w przypadku podejrzenia tych działań niepożądanych

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

Produkt leczniczy BEOVU jest dodatkowo monitorowany. Poniżej przedstawiono informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu (*post-marketing data*) produktu leczniczego Beovu w leczeniu AMD i DME (od października 2019 do 2 września 2022 r.).

Tabela 31. Informacje po-marketing data po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane	Obejmuje zdarzenia raportowane jako:	Częstość występowania działań niepożądanych
Łącznie trzy wymienione poniżej zdarzenia szczególnego zainteresowania*		14,3 na 10 000 wstrzyknieć
Utrata wzroku dla łącznie trzech zdarzeń**		4,1 na 10 000 wstrzyknieć
Zapalenie naczyń siatkówki	bd	5,6 na 10 000 wstrzyknieć
Niedrożność naczyń siatkówki	Zawał i niedokrwienie oka i siatkówki, niedrożność naczyń siatkówki (tętnicy i żyły), zwężenie, zakrzepica i zator	3,1 na 10 000 wstrzyknieć
Zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki	Zdarzenia raportowane razem	5,5 na 10 000 wstrzyknieć
*Systemy spontanicznego raportowania po wprowadzeniu do obrotu mają kilka ograniczeń, które mogą obejmować niekompletne zgłoszone, nie w pełni udokumentowane przypadki oraz przypadki bez informacji obrazowych		
**Termin utrata wzroku obejmuje zgłoszenia lekarzy dotyczące ślepoty, jednostronnej ślepoty, przejściowej ślepoty lub utraty widzenia centralnego		

Możliwość dzielenia dawki

Wnioskodawca zakłada możliwość dzielenia dawki z jednej ampułkostrzykawki dla dwóch pacjentów, co stoi w sprzeczności z dokumentacją rejestracyjną. Zgodnie z ChPL Beovu ampułkostrzykawka może być przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułkostrzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Nie oszacowano skuteczności i bezpieczeństwa podania leku w przypadku podziału dawki z jednej ampułkostrzykawki dla dwóch pacjentów. Nie określono warunków podziału dawki w kontekście zachowania warunków aseptycznych i ryzyka kontaminacji produktu leczniczego, tym samym ryzyka zakażenia pacjenta. Nie określono sposobu podziału dawki w kontekście precyzji odmierzenia właściwej objętości roztworu zawierającego substancję czynną (0,05 ml), tym samym odmierzenia i podania właściwej dawki leku (6 mg brolicizumabu). Wnioskodawca nie oszacował tych ryzyk i ich nie analizował. Ograniczył się tylko do kwestii ekonomicznych tj. możliwości rozliczenia dwóch podań brolicizumabu w ramach leczenia neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), powołując się na pismo Narodowego Funduszu Zdrowia. W piśmie tym nie określono postaci leku z jakiej jest dokonywana podział leku między dwóch pacjentów (np. fiolka, ampułkostrzykawka), ani warunków wymaganych do zachowania jakości produktu leczniczego i precyzji pomiaru. Ponadto Wnioskodawca powołał się na materiały do zlecenia AOTMIT nr 85/2017 dotyczące ranibizumabu, w których Agencja uważa za zasadne wykorzystanie jednej fiolki do dwóch dawek (pomimo zapisów ChPL leku zawierającego ranibizumab), co jest potwierdzone praktyką kliniczną w Polsce. Informacje te dotyczą praktyki w leczeniu AMD, jednak ze względu na takie samo dawkowanie i sposób

stosowania leków zarówno w AMD jak i w programie lekowym dla DME, zdaniem Wnioskodawcy analogiczna praktyka jest stosowana w leczeniu DME.

W tym kontekście istnieje niepewność co do wyników skuteczności i bezpieczeństwa podawania produktu leczniczego w sposób zaproponowany przez Wnioskodawcę. Wyniki badania skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionych badań klinicznych odnoszą się do podania leku bez dzielenia dawki leku na dwóch pacjentów, a nie do podania proponowanego przez Wnioskodawcę podziału zawartości jednej ampułkostrzykawki dla dwóch pacjentów, bez określenia procedury podziału dawki gwarantującej zachowanie warunków aseptycznych i precyzję pomiaru.

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 ekonomicznej brolicizumabu w porównaniu z alterantycznymi sposobami postępowania w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Populacja

Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA, ang. best corrected visual acuity) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem.

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

- obecność rozlanego, klinicznie znamionego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozlana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);
- wiek powyżej 18 roku życia;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- stężenie HbA1c \leq 9% w przypadku kontynuacji leczenia brolicizumabem;
- brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
- brak aktywnych włóknisto-naczyniowych traktów, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
- brak neowaskularyzacji tęczówki;
- brak jaskry neowaskularnej;
- uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti- VEGF takich jak:
 - a. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),

- b. DRIL w obszarze poddołkowym,
- c. makulopatia niedokrwienna.

Interwencja

Brolicizumab (BRO) 5 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszklistkowej podawany w odstępach co 6 tygodni w pięciu kolejnych dawkach, a następnie co 8 tygodni lub co 12 tygodni (odstęp między dawkami indywidualnie ustalane przez lekarza prowadzącego w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych).

Komparator

Aflibercept (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszklistkowej podawany w odstępach co 1 miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, następnie jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. W przypadku skuteczności leczenia ocenionej po pierwszych 12 miesiącach leczenia odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku.

Ranibizumab (RAN) 0,5 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszklistkowej podawany co miesiąc do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Następnie odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA), oszacowanie różnicy kosztów technologii wnioskowanej i opcjonalnych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną z uwagi na brak odpłatności świadczeniobiorcy za leki i świadczenia medyczne związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

Horyzont czasowy

Dożywotni (30 lat).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

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

- koszty wnioskowanej technologii (brolicizumab),
- koszty komparatorów (aflibercept, ranibizumab),
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty ponoszone po przerwaniu leczenia.

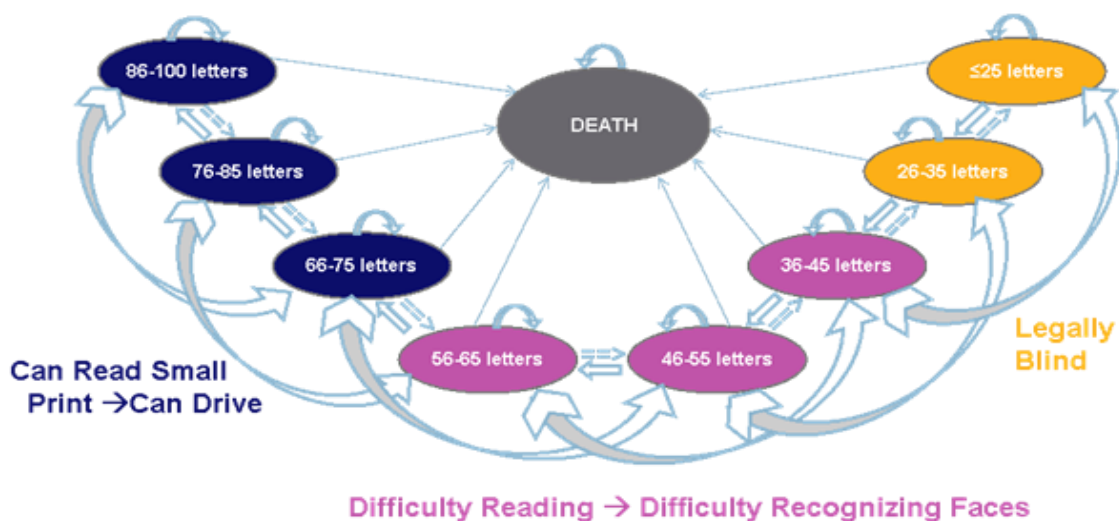
W przypadku pacjentów z chorobą w obu oczach koszty leków, koszty podania i koszty monitorowania naliczane dwukrotnie.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy pomocy modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Model wykonano w programie Microsoft Office Excel. W modelu uwzględniono kluczowe dla przebiegu DME stany zdrowia odzwierciedlające najlepszą skorygowaną ostrość widzenia (ang. *best-corrected visual acuity*, BCVA). Ostrość widzenia jest modelowana dla obu oczu, przy pomocy 8 wzajemnie wykluczających się stanów określonych za pomocą tablic ETDRS, przy czym każde oko chorego może znajdować się w innym stanie. Klasyfikacja odbywa się na podstawie najlepszej ostrości widzenia (BSE) lub najgorszej ostrości widzenia (WSE). W przypadku wyboru WSE za podstawę klasyfikacji, gdy ostrość widzenia w przynajmniej jednym oku należy do stanów:

- VA7 lub VA8 – chory jest klasyfikowany jako niewidomy (ślepotą)
- VA4, VA5 lub VA6 – chory jest klasyfikowany jako niedowidzący (niedowidzenie)
- VA1, VA2 lub VA3 – chory jest klasyfikowany jako posiadający prawidłową ostrość widzenia (prawidłowe widzenie).

W konsekwencji, ostrość widzenia jest reprezentowana przez tablicę zawierającą łącznie 64 stany. Pacjenci wchodzą do modelu z co najmniej jednym okiem leczonym z powodu DME podczas, gdy widzenie w drugim nieleczonym oku będzie postępowało w sposób naturalny. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie lub wystąpią działania niepożądane leczenie zostanie przerwane. Część pacjentów będzie miało obustronne leczenie z powodu DME, część pacjentów z jednostronnym DME rozwinie obustronne DME. Schemat modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 1 Schemat modelu ekonomicznego Wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyjaśnienie oznaczeń stanów zdrowia w modelu wnioskodawcy.

Tabela 32. Stany zdrowia - ostrości widzenia w modelu ekonomicznym (VA visual acuity).

		Fellow eye							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Study eye	VA1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8
	VA2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8
	VA3	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8
	VA4	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8
	VA5	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8
	VA6	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8
	VA7	7,1	7,2	7,3	7,4	7,5	7,6	7,7	7,8
	VA8	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8

Możliwość dzielenia dawki

Zgodnie z ChPL Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce każda ampułko-strzykawka zawiera 19,8 mg brolicizumabu w 0,165 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolicizumabu. Wnioskodawca zakłada, że w przypadku finansowania produktu leczenia Beovu w leczeniu DME ze środków publicznych będzie istniała możliwość dzielenia dawki na dwóch pacjentów. Narodowy Fundusz Zdrowia umożliwi rozliczanie 100 µl (12 mg) leku, co odpowiada dwóm pojedynczym dawkom leku w ramach leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), program B.70².

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 było obciążone największą niepewnością. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- Dyskontowanie
- Roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia DME w drugim (zdrowym roku)
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia
- Średnia roczna liczba iniekcji
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
- Możliwość dzielenia ampułkostrzykawki
- Horyzont czasowy

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę dostosowany do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia modelu oryginalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po przerwaniu leczenia).

² Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia do Wnioskodawcy, znak DGL.4452.13.2022.2022.53869.KRZ z 17 lutego 2022 r.

- Zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie oraz częstości występowania tych zdarzeń określono w oparciu o dane zaprezentowane w analizie klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej są w tym zakresie również ograniczeniami analizy ekonomicznej.
- Badania uwzględnione w analizie klinicznej nie obejmowały zdarzeń niepożądanych związanych z dzieleniem dawki dla dwóch pacjentów. Istnieje niepewność wyników związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem.
- Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności.
- Wnioskowanie na temat skuteczności w porównaniu z ranibizumabem oparto na wynikach podwójnego porównania pośredniego, które charakteryzuje się obniżoną wiarygodnością w stosunku do porównań opartych na wynikach badań bezpośrednich (*head-to-head*).
- Na podstawie opracowania NICE N82 założono, że jedna iniekcja skutkuje ubytkiem 1 dnia w pełnym zdrowiu u połowy pacjentów.
- W celu określenia wpływu ostrości widzenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) chory jest zaklasyfikowany do jednej z trzech kategorii: ślepotą, niedowidzenie, prawidłowe widzenie. Klasyfikacja w analizie podstawowej odbywa się na podstawie najlepszej ostrości widzenia (BSE), co jest podejściem konserwatywnym. W analizie wrażliwości testowano klasyfikację na podstawie najgorszej ostrości widzenia (WSE).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe dane wejściowe modelu obejmujące parametry ogólne, charakterystykę wejściową populacji, dawkowanie, dyskontynuację leczenia oraz parametry kosztowe.

Tabela 33. Zestawienie założeń i danych wejściowych do analizy podstawowej

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Horyzont czasowy	30	30	10	80	Założenie
Próg opłacalności	166 758	166 758	n.d.	n.d.	Obwieszczenie Prezesa GUS
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	3,5%; 5%	0%; 0%	n.d.	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	8%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	5%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji
Cena zbytu netto BRO					
Cena zbytu netto BRO z RSS					
Definicja ślepoty i niedowidzenia	BSE	BSE	WSE	n.d.	Założenie

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Próg niedowidzenia (liczba liter)	60	60	n.d.	n.d.	Założenie
Próg ślepoty (liczba liter)	25	25	n.d.	n.d.	Założenie
Charakterystyki początkowe					
Średni wiek	63,58	63,58	64,40	62,30	<i>Brown 2022</i>
Odsetek kobiet	36%	36%	37%	35%	<i>Brown 2022</i>
Odsetek chorych z DME w obu oczach	13%	13%	0%	70%	<i>Dhoot 2020</i> , wartość skrajna, opinia ekspertów
Dawkowanie					
Dawka brolicizumabu (mg)	6,00	6	n.d.	n.d.	ChPL Beovu
Dawka afliberceptu (mg)	2,00	2	n.d.	n.d.	ChPL Eylea
Dawka ranibizumabu (mg)	0,50	0,5	n.d.	n.d.	ChPL Lucentis
Liczba iniekcji BRO - 1 rok	6,83	6,83	n.d.	n.d.	ChPL Beovu
Liczba iniekcji BRO - 2 rok	4,33	4,33	n.d.	n.d.	ChPL Beovu
Liczba iniekcji AFL - 1 rok	8,50	8,5	9	n.d.	ChPL Eylea, Ankieta
Liczba iniekcji AFL - 2 rok	6,00	6	3	n.d.	ChPL Eylea, Ankieta
Liczba iniekcji RAN - 1 rok	7,00	7	9	n.d.	ChPL Lucentis, Ankieta
Liczba iniekcji RAN - 2 rok	3,90	3,9	3	n.d.	ChPL Lucentis, Ankieta
Liczba iniekcji - 3 rok i kolejne lata	2,23	2,23	n.d.	n.d.	<i>Glassman 2020</i>
Dawkowanie komparatorów (1,2 rok)	ChPL	ChPL	Ankieta	n.d.	Założenie
Skuteczność kliniczna					
Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL	KESTREL+KESTREL	KESTREL+KESTREL	KINGFISHER	n.d.	<i>Brown 2022</i> ; KINGFISHER
Bezpieczeństwo					
OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN)	0,54	0,54	0,31	0,93	Analiza kliniczna
Dyskontynuacja leczenia					

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Brolucizumab	8,4%	8,4%	7,3%	9,5%	Brown 2022
Aflibercept	8,4%	8,4%	7,3%	9,5%	Brown 2022
Ranibizumab	8,4%	8,40%	7,5%	9,1%	Li 2019, Ishibashi 2015
Użyteczności					
Źródło użyteczności związanej z ostrością widzenia	Hodgson 2017	Hodgson 2017	Czoski-Murray 2008	n.d.	Hodgson 2017, Czoski-Murray 2008
Obniżka użyteczności związana z iniekcją (dzień życia)	1,00	1,00	n.d.	n.d.	NICE N82
Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi					
Torbiel spojówki	0,000	0,000	n.d.	n.d.	Założenie
Skrzydlik	-0,13	-0,130	n.d.	n.d.	Założenie
Męty w ciele szklistym	0,00	0,000	n.d.	n.d.	Założenie
Zaćma	-0,14	-0,142	n.d.	n.d.	Brown 2007
Jaskra	-0,14	-0,142	n.d.	n.d.	Założenie (jak zaćma)
Półpasiec oczny	-0,11	-0,110	n.d.	n.d.	Brown 2009
Niedrożność naczyń siatkówki	0,00	0,000	n.d.	n.d.	Założenie
Odwartwienie ciała szklistego	-0,27	-0,270	n.d.	n.d.	Brown 2007
Przedarcie siatkówki	0,00	0,000	n.d.	n.d.	Założenie
Zapalenie błony naczyniowej oka	-0,11	-0,110	n.d.	n.d.	Brown 2009
Długość trwania zdarzeń niepożądanych (miesiąc)	3,00	3,000	1,00	4,00	Brown 2007
Przebieg choroby					
Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku	38%	38%	0%	40%	Dhoot 2020
Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach	14%	14%	0%	16%	Dhoot 2020
Koszty z RSS					

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Koszty AFL za iniekcję do jednego oka	814,24	814,24	n.d.	n.d.	Dane refundacyjne NFZ
Koszty RAN za iniekcję do jednego oka	807,43	807,43	n.d.	n.d.	Dane refundacyjne NFZ
Koszt bez RSS					
Koszty AFL za iniekcję do jednego oka	1 474,20	1 474,20	n.d.	n.d.	Wykaz leków refundowanych
Koszty RAN za iniekcję do jednego oka	1 645,04	1 645,04	n.d.	n.d.	Wykaz leków refundowanych
Koszty związane z leczeniem w programie lekowym					
Koszt podania	343,17	343,17	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych
Koszt monitorowania w programie lekowym	249,00	249,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych
Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia	708,00	708,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej, AOTMIT 85/2017
Koszty zdarzeń niepożądanych					
Brolucizumab	47,20	47,20	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej,
Aflibercept	120,99	120,99	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej,
Ranibizumab	89,23	89,23	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej,

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy z/bez RSS

Wynik	BRO	AFL	RAN	BRO vs AFL	BRO vs RAN
QALY	6,78	6,77	6,64	n.d.	n.d.
Wyniki z uwzględnieniem RSS					
Koszt całkowity		43 358,26	37 064,06		
Koszt BRO		27 388,00	23 062,22		
CUR		6 406,50	5 582,10		
CZN BRO (CMA)		n.d.	n.d.		
Wyniki bez uwzględnienia RSS					
Koszt całkowity		65 556,99	60 988,50		
Koszt leku		49 586,73	46 986,66		
CUR		9 686,53	9 185,28		
CZN BRO (CMA)		n.d.	n.d.		

Wnioskodawca oszacował, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem BRO wynosi [redacted], z zastosowaniem AFL wynosi 43,4 tys. PLN, z zastosowaniem RAN wynosi 37,1 tys. PLN. Zastosowanie BRO zamiast AFL i RAN wiąże się z odpowiednio oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN oraz oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości [redacted]. Cena brolicizumabu dla której, koszt inkrementalny jest równy zero w porównaniu z afliberceptem wynosi [redacted] a w porównaniu z ranibizumabem wynosi [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 35. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy

Wynik	BRO vs AFL	BRO vs RAN	BRO vs AFL	BRO vs RAN
	Bez RSS		Z RSS	
Cena hurtowa BRO				
Koszt BRO				
Liczba opakowań BRO	14,44	14,44	14,44	14,44
Próg opłacalności	165 758,00	175 926,00	166 758,00	166 758,00
Koszt komparatora	65 556,99	43 165,75	43 165,75	43 358,26
Koszt stały	13 851,00	13 851,00	13 851,00	13 851,00
dQALY	0,00	0,00	0,00	0,00
Cena hurtowa dla progę				
Cena progowa				

Cena brolicizumabu dla której, koszt inkrementalny jest równy zero dla porównania z afliberceptem, oszacowana przez Wnioskodawcę wynosi [redacted], a dla porównania z ranibizumabem wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości. Nie testowano scenariuszy związanych z przyjęciem alternatywnych wartości odnoszących się do jakości życia (np. użyteczność, długość okresu, w którym uwzględniona jest obniżka jakości życia związana ze zdarzeniami niepożądanymi) ze względu na wybór techniki analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	BRO		AFL		RAN		BRO vs AFL			BRO vs RAN		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	CZN BRO (CMA)	Koszt całkowity	QALY	CZN BRO (CMA)
Wynik analizy podstawowej				6,78	43 358,26	6,77	37 064,06	6,64		0,01			0,14	
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%		8,54	50 286,21	8,53	43 586,62	8,36		0,01			0,17	
Horyzont czasowy	30	10		5,14	38 316,68	5,14	32 143,87	5,04		0,01			0,10	
Horyzont czasowy	30	80		6,78	43 364,86	6,77	37 070,46	6,64		0,01			0,14	
Definicja ślepoty I niedowidzenia	BSE	WSE		6,53	42 456,41	6,53	36 112,30	6,38		0,01			0,15	
Średni wiek	63,58	64,40		6,78	43 358,26	6,77	37 064,06	6,64		0,01			0,14	
Średni wiek	63,58	62,30		7,25	45 071,37	7,24	38 695,95	7,10		0,01			0,14	
Odsetek kobiet	36%	37%		6,79	43 426,35	6,79	37 128,57	6,66		0,01			0,14	
Odsetek kobiet	36%	35%		6,75	43 251,84	6,74	36 963,26	6,61		0,01			0,13	
Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL	KESTREL+KESTREL	KINGFISHER		6,81	43 371,22	6,80	37 083,11	6,69		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku	38%	0%		6,74	38 881,62	6,73	33 264,35	6,62		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku	38%	40%		6,78	43 565,63	6,77	37 240,07	6,64		0,01			0,14	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach	14%	0%		6,84	38 947,08	6,84	33 385,58	6,73		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach	14%	16%		6,77	43 663,72	6,77	37 320,72	6,64		0,01			0,14	
OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN)	0,54	0,31		6,78	43 358,26	6,77	37 508,81	6,64		0,01			0,14	
OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN)	0,54	0,93		6,78	43 358,26	6,77	36 816,66	6,64		0,01			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab)	8,42%	7,34%		6,77	44 371,59	6,76	38 002,98	6,64		0,01			0,14	
Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab)	8,42%	9,51%		6,78	42 422,04	6,77	36 198,45	6,64		0,00			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (aflibercept)	8,42%	7,34%		6,78	43 712,25	6,77	37 064,06	6,64		0,00			0,14	

Parametr	Wartość	Nowa	BRO		AFL		RAN		BRO vs AFL			BRO vs RAN		
Dyskontynuacja leczenia (aflibercept)	8,42%	9,51%		6,78	43 004,28	6,76	37 064,06	6,64		0,01			0,14	
Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab)	8,40%	7,50%		6,78	43 358,26	6,77	37 306,20	6,64		0,01			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab)	8,40%	9,12%		6,78	43 358,26	6,77	36 871,86	6,64		0,01			0,14	
Źródło dawkowania komparatorów (1,2 rok)	ChPL	0		6,78	39 860,11	6,77	39 396,96	6,64		0,00			0,14	

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	BRO		AFL		RAN		BRO vs AFL			BRO vs RAN		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	CZN BRO (CMA)	Koszt całkowity	QALY	CZN BRO (CMA)
Wynik analizy podstawowej				6,78	65 556,99	6,77	60 988,50	6,64		0,01			0,14	
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%		8,54	76 435,30	8,53	72 259,36	8,36		0,01			0,17	
Horyzont czasowy	30	10		5,14	58 827,65	5,14	53 965,41	5,04		0,01			0,10	
Horyzont czasowy	30	80		6,78	65 563,98	6,77	60 995,38	6,64		0,01			0,14	
Definicja ślepoty i niedowidzenia	BSE	WSE		6,53	64 319,48	6,53	59 583,94	6,38		0,01			0,15	
Średni wiek	63,58	64,40		6,78	65 556,99	6,77	60 988,50	6,64		0,01			0,14	
Średni wiek	63,58	62,30		7,25	67 922,86	7,24	63 403,91	7,10		0,01			0,14	
Odsetek kobiet	36%	37%		6,79	65 652,71	6,79	61 086,04	6,66		0,01			0,14	
Odsetek kobiet	36%	35%		6,75	65 407,31	6,74	60 836,01	6,61		0,01			0,13	
Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL	KESTREL+KESTREL	KINGFISHER		6,81	65 574,75	6,80	61 016,65	6,69		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku	38%	0%		6,74	58 555,53	6,73	54 456,22	6,62		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku	38%	40%		6,78	65 881,31	6,77	61 291,09	6,64		0,01			0,14	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach	14%	0%		6,84	58 575,56	6,84	54 559,60	6,73		0,01			0,12	
Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach	14%	16%		6,77	66 037,60	6,77	61 433,42	6,64		0,01			0,14	
OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN)	0,54	0,31		6,78	65 556,99	6,77	61 433,25	6,64		0,01			0,14	

Parametr	Wartość	Nowa	BRO		AFL		RAN		BRO vs AFL			BRO vs RAN		
OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN)	0,54	0,93		6,78	65 556,99	6,77	60 741,10	6,64		0,01			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab)	8,42%	7,34%		6,77	67 277,64	6,76	62 784,14	6,64		0,01			0,14	
Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab)	8,42%	9,51%		6,78	63 969,46	6,77	59 335,63	6,64		0,00			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (aflibercept)	8,42%	7,34%		6,78	66 136,94	6,77	60 988,50	6,64		0,00			0,14	
Dyskontynuacja leczenia (aflibercept)	8,42%	9,51%		6,78	64 977,04	6,76	60 988,50	6,64		0,01			0,14	
Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab)	8,40%	7,50%		6,78	65 556,99	6,77	61 434,01	6,64		0,01			0,13	
Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab)	8,40%	9,12%		6,78	65 556,99	6,77	60 634,86	6,64		0,01			0,14	
Źródło dawkowania komparatorów (1,2 rok)	ChPL	Ankieta		6,78	60 064,16	6,77	65 019,71	6,64		0,00			0,14	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W związku z wykazaniem przez Wnioskodawcę w Analizie klinicznej braku różnic statystycznych w odniesieniu do zmiany BCVA w porównaniu brolicizumabu z afliberceptem oraz przedstawieniu podwójnego porównania pośredniego brolicizumabu z ranibizumabem analizę ekonomiczną przeprowadzono za pomocą techniki minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
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 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL (<i>KITE, KESTREL, KINGFISHER</i>). Porównanie BRO vs RAN przeprowadzono w oparciu o „podwójne” porównanie pośrednie. Do analizy pośredniej po stronie technologii alternatywnej włączono 5 badań RCT: 3 RCT (<i>RESTORE, REVEAL, REFINE</i>) dla RAN vs LPC oraz 2 RCT (<i>VIVID, VISTA</i>) dla AFL vs LPC.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Horyzont analizy ekonomicznej wydaje się zbyt odległy, biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z cukrzycą > 64 lat.
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.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	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?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej objęcia refundacją terapii brolicizumabem (Beovu) w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia cukrzycowego obrzęku płamki (DME) u osób spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki w części B Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME)”.

Struktura modelu

Zastrzeżenia w strukturze modelu budzi sposób klasyfikowania pacjenta do jednej z trzech kategorii: ślepota (VA7-8), niedowidzenie (VA4-6), prawidłowe widzenie (VA1-3) na podstawie widzenia w jednym oku. Takie podejście powoduje, że pacjent z jednym okiem zdrowym (VA1-3) i drugim okiem chorym (VA7-8) kwalifikowany jest jako niewidomy.

Ocena wyboru technik analitycznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić, jeżeli dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej wskazującymi na braku różnic statystycznych w odniesieniu do zmiany BCVA w porównaniu brolicizumabu z afliberceptem oraz przedstawieniu podwójnego porównania pośredniego brolicizumabu z ranibizumabem. Ponadto Wnioskodawca wyznaczył współczynniki kosztów-użyteczności jako iloraz kosztu całkowitego oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość w każdym ramieniu. Przeprowadzono analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego.

W analizie klinicznej Wnioskodawcy, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania bezpośrednio porównujące brolicizumab z przyjętym komparatorem afliberceptem. Dla niektórych punktów końcowych badań wykazano istotne statystycznie różnice między brolicizumabem, a afliberceptem (poprawa BCVA o ≥ 5 liter, grubość siatkówki w polu centralnym, obecność płynu śródsiatkowego i podsiatkowego, wystąpienie okulistycznych działań niepożądanych według podziału PT oraz według klasyfikacji MedDRA). Poniżej wnioski przedstawione przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej:

- „Iloraz szans wystąpienia poprawy BCVA o ≥ 5 liter wynosi 1,65 (95% CI: 1,06; 2,57) i jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych brolicizumabem”;
- „Analiza punktów końcowych dotyczących grubości siatkówki w polu centralnym (CSFT) wskazuje na:
 - **Istotną statystycznie** różnicę w średniej zmianie grubości siatkówki (BRO vs AFL) po 52 tyg. okresie badania względem wartości wyjściowej wynoszącą $-41,4 \mu\text{m}$ (95% CI: $-58,9$; $-23,8$). Uzyskany wynik jest korzystny pacjentów leczonych BRO ($p < 0,001$);
 - **Istotne statystycznie** ilorazy szans wystąpienia prawidłowej grubości centralnej części siatkówki dla BRO vs AFL, wynoszącej $\leq 280 \mu\text{m}$ podczas wszystkich ocenianych okresów obserwacji, tj. 12 tyg. (OR= 2,34; 95% CI: 1,51; 3,62; $p < 0,001$), 24 tyg. (OR= 2,40; 95% CI: 1,63; 3,53; $p < 0,001$) oraz 52 tyg. (OR= 2,76; 95%CI: 1,89; 4,02; $p < 0,001$). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych BRO.
 - Wśród pacjentów leczonych BRO odnotowano wyższe względem osób stosujących AFL odsetki pacjentów, u których nie odnotowano płynu śródsiatkowego oraz podsiatkowego zarówno podczas 12., jak również 24. i 52. tyg. badania. Obliczone ilorazy szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego po 24. i 52. tygodniach badania wynoszą kolejno: 2,56 (95% CI: 1,50; 4,39) oraz 2,50 (95% CI: 1,64; 3,79) i są **istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych BRO ($p < 0,001$);
- „Obliczone ilorazy szans wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych według podziału PT (ang. *preferred term*), występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, takich jak odłączenie ciała szklistego, zaćma, wylew spojówkowy, punkcikowate zapalenia rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, męty w ciele szklistym, suche oko, ból oka, otarcie rogówki oraz cukrzycowy obrzęk plamki nie są istotne statystycznie. W przypadku zdarzenia niepożądanego takiego jak otarcie rogówki (OR=0,06; 95% CI: 0,00; 0,77) oraz cukrzycowy obrzęk siatkówki (OR=0,07; 95% CI: 0,01; 0,99) obliczone ilorazy szans są **istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych BRO”;
- „Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem według klasyfikacji MedDRA, występujących u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup wynosi 0,61 (95% CI: 0,42; 0,89) i jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych BRO. W przypadku zdecydowanej większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych w niniejszej kategorii obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej z wyjątkiem: zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, bólu głowy oraz kaszlu. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans są **istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych BRO”;

Przyjęta przez Wnioskodawcę technika analityczna (CMA) zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych interwencji. Należy jednak mieć na uwadze, iż badania włączone do analizy głównej, zakładały hipotezę *non-inferiority*, co potwierdza, iż BRO jest nie gorsze niż AFL. Wykazane powyżej różnice wskazują jednak, iż w przypadku opublikowania badań zakładających hipotezę *superiority* (dostępne obecnie wyłącznie w formie abstraktów/danych udostępnionych przez wnioskodawcę), zasadnym byłoby rozważenie przeprowadzenia analizy przy użyciu innych technik. Przy obecnym stanie rzeczy jednak właściwym wydaje się wybór przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki odnalezionych zagranicznych analiz ekonomicznych w których porównywano brolucizumab z komparatorami wskazując, że w trzech analizach brolucizumab był technologią dominującą, tzn. najtańszą i najskuteczniejszą do komparatorów. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie włączone publikacje oceniają opłacalność ekonomiczną stosowania brolucizumabu w porównaniu z komparatorami w leczeniu AMD.

Tabela 39. Dodatkowe analizy ekonomiczne włączone do przeglądu Wnioskodawcy.

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
<i>Ferrante 2022</i>	
Interwencje	Brolucizumab, Aflibercept
Populacja	AMD
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 15 lat; roczny cykl
Dyskontowanie	3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj Perspektywa	Włochy, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Brolucizumab jest technologią dominującą, przy oszczędnościach na poziomie 15,7 tys. EUR oraz dodatkowym efekcie zdrowotnym wynoszącym 0.11 QALY.
<i>Quist 2022</i>	
Interwencje	Brolucizumab, Aflibercept, Ranibizumab
Populacja	AMD
Technika analityczna	Minimalizacja kosztów
Sposób modelowania	Informacje dotyczące modelowania ograniczają się do techniki analitycznej oraz perspektywy.
Horyzont długość cyklu	3 lata; długość cyklu: nie podana.
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj Perspektywa	Holandia, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Koszt stosowania brolucizumabu (20,4 tys. EUR) w przeliczeniu na pacjenta był niższy niż ran bizumabu (31,0 tys. EUR) ale wyższy niż afl berceptu (18,2 tys. EUR)
<i>Yu 2021</i>	
Interwencje	Brolucizumab, aflibercept, ranibizumab
Populacja	AMD
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Dożywotni
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
Kraj Perspektywa	USA, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Brolucizumab jest technologią dominującą, przy najniższych kosztach całkowitych (63 tys. USD) oraz najwyższym efekcie zdrowotnym (4,58 QALY).
<i>CADTH 2020</i>	
Interwencje	Brolucizumab, Aflibercept, Ranibizumab
Populacja	AMD
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Dożywni, z rocznym cyklem modelowania
Dyskontowanie	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj Perspektywa	Kanada, perspektywa płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Brolucizumab jest technologią dominującą, przy oszczędnościach na poziomie 7,7 tys. CAD w stosunku do afliberceptu oraz 83,1 tys. CAD w stosunku do ran bizumabu i dodatkowym efekcie zdrowotnym wynoszącym odpowiednio 0.08 QALY i 0.67 WALY.
<i>Moisseiev 2022</i>	
Interwencje	Brolucizumab, ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab
Populacja	AMD
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów
Sposób modelowania	Symulacja bayesowska
Horyzont długość cyklu	2 lata
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj Perspektywa	USA, płatnik publiczny (Medicare, Medicaid)
Wyniki i wnioski	Koszt na pacjenta wynikający z zastosowania terapii: Bewacyzumabem 16,9 tys. USD Brolucizumabem 32,9 tys. USD Afliberceptem 39,8 tys. USD Ran bizumabem 53,1 tys. USD

Analitycy Agencji dokonali przeszukania systematycznego analiz ekonomicznych, w których oceniano technologię wnioskowaną w populacji wskazanej we wniosku. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla populacji wskazanej we wniosku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu w populacji szerszej, niż wskazana zidentyfikowano dodatkową analizę ekonomiczną w sporównaniu do wyników przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Charakterystykę dodatkowej analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Charakterystyka dodatkowej analizy ekonomicznej odnalezionej przez analityków Agencji.

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
<i>López 2022</i>	
Interwencje	Brolucizumab, Aflibercept
Populacja	AMD
Technika analityczna	Minimalizacja kosztów
Sposób modelowania	Model Markowa
Horyzont długość cyklu	Horyzont czasowy 25 lat; roczny cykl
	3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
Dyskontowanie	Hiszpania, perspektywa płatnika publicznego
Kraj	Brolucizumab jest technologią dominującą, przy oszczędnościach na poziomie 8,3 tys. EUR w stosunku do afliberceptu.
Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej

Wybór komparatorów

Wybór komparatorów: aflibercept oraz ranibizumab uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualne standardy leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów, są finansowane w Polsce. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Podział ampułkostrzykawki

W analizie uwzględniono podział ampułkostrzykawki dla dwóch pacjentów, analogicznie do komparatorów (podział fiołki dla dwóch pacjentów). Zgodnie z ChPL ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Inne

W analizie uwzględniono odmienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków anti-VEGF stosowanych w programie lekowym. Oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają niewielki wpływ na wyniki analizy. Oszacowane koszty zdarzeń niepożądanych nie uwzględniają ryzyk związanych z podziałem dawki leku dla dwóch pacjentów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Populacja

Istnieje niepewność w oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Średni wiek populacji docelowej w Polsce jest wyższy od przyjętego przez Wnioskodawcę i wynosi 64,56 lat, w tym 63,21 (M) i 66,64 (K)³.

Dawkowanie

W modelu wykorzystano średnie liczby wstrzyknięć w roku dla jednego pacjenta brolucizumabu i afliberceptu na podstawie wyników badań KESTREL i KITE oraz ranibizumabu na podstawie materiałów dołączonych do zlecenia AOTMiT 85/2017 (badanie RESTORE). Liczby dawek dla brolucizumabu i afliberceptu są różne od zalecanych w ChPL Beovu (1 rok 6-8, 2 rok 4-6) oraz Eylea (1 rok – 8, 2 rok 3-6). Liczba dawek podlega indywidualizacji w zależności od aktywności/braku aktywności choroby i ma determinujący wpływ (obok ceny) na ocenę opłacalności wnioskowanej technologii.

Koszty

Wnioskodawca błędnie oszacował koszty leku wnioskowanej technologii i technologii alternatywnych z RSS. Do oszacowania kosztu leków z RSS Wnioskodawca korzystał z własnych danych oraz danych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2021 oraz sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2021 r. Wnioskodawca zaznaczył, że w chwili opracowania raportu były to najnowsze dostępne dane obejmujące pełny rok refundacji. W ocenie analityków Agencji wykorzystane dane nie były aktualne na dzień złożenia wniosku.

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

³ Dane NFZ za 2021 r. (rozliczenie Programu B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H.36.0)

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analicy Agencji zweryfikowali przedstawione w AE wnioskodawcy wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach oraz strukturze modelu. Nie zidentyfikowali błędów w ekstrakcji danych.

Zidentyfikowano błąd w przypisaniu współczynnika hazardu związanego z ostrością widzenia. Zgodnie z modelem Wnioskodawcy w celu odzwierciedlenia wpływu ostrości widzenia wykorzystano dane z publikacji *Christ 2008*. W publikacji podano, że współczynnik hazardu związany z niedowidzeniem wynosi 1,23, natomiast współczynnik hazardu związany ze ślepotą wynosi 1,54. Następnie powyższe współczynniki hazardu przyporządkowano do stanów odpowiadających ostrości widzenia. Wnioskodawca przyporządkował stanowi ślepoty VA7 współczynnik hazardu 1,23, zamiast 1,54.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadziła walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była analiza wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej Wnioskodawcy można uznać za wystarczający, jednakże istnieje niepewność, co do poprawności jej przeprowadzonej. W ocenie analityków Agencji wydłużenie horyzontu czasowego ponad 30 lat (horyzont dożywności) nie powinno zwiększać efektów zdrowotnych lub kosztów.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ocenianej interwencji w analizowanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prac uwzględniających ocenę ekonomiczną stosowania brolicizumabu w leczeniu DME. W związku z powyższym zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań wyszukiwanie przeprowadzono w populacji szerszej niż wskazana we wniosku obejmującej populację, w której można zastosować wnioskowaną technologię: AMD lub DME. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 analiz ekonomicznych, w których porównano brolicizumab z afliberceptem i ranibizumabem. Na podstawie odnalezionych analiz uznano, że konstrukcja modelu jest właściwa do oceny problemu zdrowotnego związanego z pogorszeniem ostrości widzenia.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy przeprowadzili własne obliczenia do analizy ekonomicznej poprzez modyfikację niektórych parametrów wykorzystując model Wnioskodawcy. Wyniki obliczeń zawarto w rozdziale 6.3.3.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca wybrał jako technikę analizy ekonomicznej analizę minimalizacji kosztów. Celem analizy była ocena opłacalności ekonomicznej brolocizumabu w porównaniu z alterantywnymi sposobami postępowania w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolocizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Komentarz Agencji zawarto w rozdziale 6.3.3.

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 analizą 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 było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii brolucizumabem (produkt leczniczy Beovu, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp-strzyk. 0,165 ml), w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolucizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME), (ICD-10 H36.0)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na brak odpłatności świadczeniobiorcy za leki i świadczenia medyczne związane z terapią DME przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Beovu w analizowanej populacji docelowej przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023-2024).

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolucizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0), w obrębie grupy limitowej 1235.0 Brolucizumab.

Scenariusze

Przygotowano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania produktu leczniczego Beovu (brolucizumab) w ramach programu lekowego u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolucizumab. W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowaliby się w programie lekowym. Nie uwzględniono pozostałych chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują inne leczenie.

W scenariuszu nowym założono, że od stycznia 2023 roku brolucizumab (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) uzyskuje refundację w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolucizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolucizumab. Lek ma być dostępny dla pacjentów w ramach leczenia drugiej linii.

Warianty analizy

Przedstawiono warianty analizy bez instrumentów dzielenia ryzyka oraz z instrumentami dzielenia ryzyka

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z liczebnością populacji docelowej, rozpowszechnieniem leków w scenariuszu nowym, liczbą podań, kosztem podania. 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 klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem plamki z zajęciem dołka (DME) z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 wg Snellena z poziomem HbA1c w surowicy $\leq 9\%$. Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca dokonał na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie okulistyki uwzględniając kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk plamki DME za lata 2021-2022. W pierwszym etapie oszacowano populację pacjentów z cukrzycą w Polsce, a następnie:

- 1) odsetek pacjentów, u których uzyskuje się stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 9\%$;
- 2) odsetek pacjentów z DME;
- 3) odsetek pacjentów z klinicznie znamionym DME;
- 4) odsetek pacjentów z zajęciem dołka przez DME;
- 5) odsetek chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 według Snellena⁴;
- 6) liczbę pacjento-terapii z założeniem obuoczności DME u 50% populacji docelowej;
- 7) przeprowadzono prognozę liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem cukrzycowego obrzęku plamki w programie lekowym w kolejnych dwóch latach (lata 2023-2024).

Liczebność populacji Wnioskodawca oszacował na podstawie danych NFZ za 2021 r., które wskazują, że łącznie 295 pacjentów było objętych leczeniem z zastosowaniem brolucizumabu w ramach programu lekowego B.70 (brolucizumab uzyskał refundację w programie B.70 od listopada 2021 roku). Wg Wnioskodawcy na dzień złożenia wniosku lekiem Beovu leczonych było [redacted] pacjentów w ramach programu B.70 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Rozpowszechnienie

U pacjenta z DME leczenie zaczyna się od podania pięciu iniekcji dogąłkowych bewacyzumabem. Lek ten stosowany jest off-label (poza wskazaniami) w okulistyce. W ocenie Wnioskodawcy, jeśli leczenie jest skuteczne, to pacjenci kontynuują jego przyjmowanie. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do Zespołu Koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Jednym z warunków jest to, że pacjent ma ustabilizowaną cukrzycę (HbA1c w surowicy $\leq 9\%$). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implantacji, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacji.

Analitycy Agencji wskazują, że w badaniach KESTREL, KITE i KINGFISHER opisanych w analizie klinicznej nie badano skuteczności i bezpieczeństwa brolucizumabu oraz komparatorów, jako leczenia drugiego i trzeciego rzutu, nie było ograniczeń w zakresie wcześniejszych terapii anty-VEGF.

Udział w rynku brolucizumabu oraz komparatorów oszacowano na podstawie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Ręka: bewacyzumab 40-50%, aflibercept 35-40%, ranibizumab 10-15%, deksametazon 5-10% i skalkulowano średnie udziały w rynku wraz z określeniem zakresu

⁴ Tablice Snellena to litery, które znajdują się w rzędach, wie kość liter maleje wraz z kolejnymi rzędami. Służą do oceny ostrości wzroku.

minimalnego oraz maksymalnego z wykorzystaniem informacji z NFZ oraz danych wewnętrznych Wnioskodawcy.

Wnioskodawca założył, że biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. wprowadzenie refundacji brolicizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem. Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny. W pierwszym roku brolicizumab przejmie 10% rynku, w drugim 12,5% rynku kosztem ranibizumabu i afliberceptu.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na 750 pacjentów w pierwszym roku i 1500 pacjentów w II roku (750 pacjentów kontynuujących leczenie + 750 nowych pacjentów).

Dawkowanie

Interwencja

Brolicizumab (BRO) 5 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach co 6 tygodni w pięciu kolejnych dawkach, a następnie co 8 tygodni lub co 12 tygodni (odstęp między dawkami indywidualnie ustalane przez lekarza prowadzącego w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych). Oszacowanie wnioskodawcy: 1 rok-6,83 podań, 2 rok – 4,33 podań

Komparator

Aflibercept (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach co 1 miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, następnie jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. W przypadku skuteczności leczenia ocenionej po pierwszych 12 miesiącach leczenia odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku. Oszacowanie Wnioskodawcy: 1 rok – 8,5 podań, 2 rok – 6 podań

Ranibizumab (RAN) 0,5 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany co miesiąc do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Następnie odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. Oszacowanie Wnioskodawcy: 1 rok – 7 podań, 2 rok – 3,9 podań.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z realizacją programu lekowego:

- koszty wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Beovu®, brolicizumab);
- koszty leków dostępnych w programie B.120;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty podania leku w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Należy mieć jednak na uwadze, iż technologiami alternatywnymi dla brolicizumabu są aflibercept oraz ranibizumab, i pomiędzy tymi technologiami medycznymi następuje odbieranie udziałów. Uzyskanie refundacji brolicizumabu nie będzie miało wpływu na udziały pozostałych leków (bewacyzumab, deksametazon) niestanowiących bezpośrednich komparatorów.

Ograniczenia wpływu na budżet według Wnioskodawcy

Prognoza liczby pacjentów która mogłaby zostać objęta leczeniem cukrzycowego obrzęku plamki w programie jest mało wiarygodna. Rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Beovu w analizowanej populacji jest trudny do oszacowania.

Zgodnie z wynikami analizy, istotną składową kosztów związanych z refundacją w leczeniu pacjentów z DME są koszty obsługi programu. Należy podkreślić, iż koszty podania, diagnostyki i monitorowania naliczane są w analizie niezależnie na chore oko pacjenta, w związku z tym wydatki płatnika w tym zakresie mogły zostać w pewnym stopniu przeszacowane. W praktyce prawdopodobnie w przypadku pacjenta, u którego prowadzone jest leczenie na obu oczach, nie wszystkie świadczenia muszą być naliczane podwójnie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	7 500	12 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	7 500	12 000

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. 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 docelowej populacji pacjentów została dobrze uzasadniona, niemniej jednak istnieje wysoka niepewność co do wiarygodności szacunków.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	W ocenie analityków wybrany horyzont może być niewystarczający do ustabilizowania sytuacji rynkowej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Wnioskodawca uwzględnił w analizie nieaktualny koszt leku technologii wnioskowanej i technologii alternatywnych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Opinia eksperta klinicznego – duża niepewność oszacowania
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Brak wystarczających danych do określenia pełnej spójności
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	n/d	Brak wystarczających danych do określenia przyszłej rzeczywistej sprzedaży
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 zostało dobrze uzasadnione?	Tak	Grupa limitowa 1235.0 Brolucizumab
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniając skrajne założenia i wartości zakresów niepewności parametrów: populacja docelowa, udziały w rynku, koszt podania, liczba podań

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ocenie analityków Agencji model Wnioskodawcy do przeprowadzenia analizy wpływu na budżet nie uwzględnia właściwych parametrów w zakresie aktualnych kosztów leków technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych.

Ponadto model Wnioskodawcy powinien odnosić się do zmiany sytuacji rynkowej związanej z wejściem na rynek farmaceutyczny produktów biopodobnych dla ranibizumabu.

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 przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla wariantu z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości zawiera tabela poniżej.

Tabela 44. Zestawienie założeń analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej/uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	50%	45,5%	Opinia ekspertów klinicznych /Minimalny i maksymalny zakres wg ekspertów klinicznych [
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)		54,5%	

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej/
Maksymalny koszt podania	343,17 PLN	378,56 PLN	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ oraz z wykorzystaniem liczby udzielonych świadczeń w 2021 roku (najbardziej aktualne dane NFZ) / Minimalny i maksymalny koszt świadczenia.
Liczba podań z badania KESTREL/KITE	Pierwszy rok 6,83 Kolejne lata 4,3	Pierwszy rok 6,8/7,0 Drugi rok 4,4/3,8	Zgodnie z dawkowaniem w programie / Średnia liczba podań na podstawie badań KESTREL/KITE
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego	Pierwszy rok 6,83 Kolejne lata 4,3	Pierwszy rok 9 Drugi rok 3	Zgodnie z dawkowaniem w programie / Liczba podań na podstawie opinii eksperta

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa							
Scenariusz minimalny							
Scenariusz maksymalny							
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)							
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)							
Maksymalny koszt podania							
Liczba podań z badania KESTREL/KITE							
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego							

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa							
Scenariusz minimalny							
Scenariusz maksymalny							
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)							

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)							
Maksymalny koszt podania							
Liczba podań z badania KESTREL/KITE							
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego							

Roczne wydatki płatnika publicznego – oszacowanie Wnioskodawcy

Z przeprowadzonych oszacowań, przy założeniu, że w 2022 r. objętych będzie leczeniem 4 500 chorych wynika, że będą się one kształtowały na poziomie [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS. Według Wnioskodawcy roczne wydatki płatnika publicznego w porównaniu do założeń scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji dokonali obliczeń własnych w zakresie oszacowania liczby pacjentów na podstawie danych NFZ. Dane obejmują okres 12 miesięcy tj. od października 2021 r. (pierwsze dane sprawozdawcze) - do czerwca 2022 r. dotyczące realizacji programu B.120 oraz od lipca 2022 r. (pierwsze dane sprawozdawcze) do września 2022 r. dotyczące realizacji programu B.70 w części B - leczenie DME), rozpoznania ICD-10 H.36.0.

Średnia miesięczna liczba pacjentów (w ww. okresie) uczestniczących w programie wyniosła 1648. Zauważalny jest stały wzrost liczby pacjentów (od 48 pacjentów w październiku 2021 r. do 3006 pacjentów we wrześniu 2022 r.). Wzrost liczby pacjentów zaczął ustabilizować się po pięciu miesiącach funkcjonowania programu na średnim poziomie 5,3% miesięcznie, co uwzględniono w oszacowaniu liczebności populacji docelowej w 2023 roku (6523 pacjentów) oraz w 2024 roku (12121 pacjentów).

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	6 523	12 121

Oszacowanie liczebności populacji docelowej Agencji są zbieżne z oszacowaniem przedstawionym przez Wnioskodawcę.

Oszacowanie liczebności pacjentów charakteryzuje się niepewnością. Na niepewność oszacowania ma wpływ krótki okres funkcjonowania programu, skutkujący niewystarczającym ustabilizowaniem się trendów wpływu oraz wypływu pacjentów do i z programu oraz:

1. włączenie pacjentów do programu na różnym etapie leczenia (np. pacjenci pierwszorazowi, wcześniejsze nieskuteczne leczenie, wcześniejsze leczenie komercyjnie w ramach B.84, wymagana zmiana leku),
2. różna częstotliwość przyjmowania leku (różne schematy dawkowania poszczególnych leków, wydłużanie i skracanie okresów między kolejnymi dawkami leku),
3. chorobowość jednego oka lub obojga oczu.

Analitycy Agencji dokonali obliczeń własnych w zakresie oszacowania kosztu brolucizumabu oraz komparatorów (afliberceptu i ranibizumabu) na podstawie danych NFZ za czerwiec 2022 r. rozliczonych w ramach programów B.70 oraz B.120. obejmujących leczenie AMD oraz DME. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Koszt leku ocenianej technologii i technologii alternatywnych – obliczenia własne Agencji

Parametr	Aflibercept	Brolucizumab	Ranibizumab
Koszt 1 mg			
Dawka (liczba mg/podanie)			
Koszt 1 podania			
Efektywna liczba podań z opakowania jednostkowego			
Koszt opakowania uwzględniający efektywną liczbę podań			

Do dalszych obliczeń wykorzystano model Wnioskodawcy wprowadzając do modelu dane oszacowane przez analityków Agencji w zakresie kosztów leków ocenianej technologii oraz technologii alternatywnych.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że przy uwzględnieniu rzeczywistych kosztów brolucizumabu wyliczonych przez analityków Agencji roczne wydatki płatnika publicznego w porównaniu do założeń scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu o 2,6 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 4 mln PLN w drugim roku refundacji. Na koszty inkrementalne nie ma wpływu zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS z uwagi na fakt, że obliczony przez analityków Agencji aktualny koszt jednostkowego opakowania brolucizumabu jest niższy, niż koszt zaproponowany przez Wnioskodawcę z uwzględnieniem RSS.

6.4. Komentarz Agencji

Należy wskazać na różnicę w oszacowaniu kosztów 1 podania brolicizumabu oraz komparatorów tj. afliberceptu oraz ranibizumabu dokonaną przez Wnioskodawcę oraz Agencję. Różnica w oszacowaniu kosztów wynosi odpowiednio [redacted]. Wnioskodawca podał dane niezgodne ze stanem faktycznym. Wnioskowana technologia tj. brolicizumab (produkt leczniczy Beovu) oraz technologia alternatywna tj. ranibizumab (produkt leczniczy Lucentis) znajdują się w portfolio Wnioskodawcy, co powoduje ten skutek, że Wnioskodawca ma możliwość bieżącego monitorowania i ustalania ich cen. Cena ustalona przez Wnioskodawcę dla brolicizumabu dla której, koszt inkrementalny jest równy zero dla porównania z afliberceptem wynosi [redacted], a dla porównania z ranibizumabem wynosi [redacted]. Obie kwoty są wyższe od obecnego poziomu finansowania brolicizumabu oszacowanego przez analityków Agencji tj. [redacted]. Zachodzi wątpliwość co do wiarygodności przedstawienia danych przez Wnioskodawcę w zakresie przedstawienia rzeczywistych kosztów produktów leczniczych Beovu oraz Lucentis i oszacowania rzeczywistego wpływu na budżet płatnika (NFZ) objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Wprowadzenie do modelu wnioskodawcy rzeczywistych kosztów brolicizumabu daje wyższe oszczędności od przedstawionych przez Wnioskodawcę.

Odrębną kwestią jest ustalenie 2-letniego horyzontu czasowego dla AWB. W ocenie analityków Agencji zaproponowany horyzont czasowy jest zbyt krótki do ustalenia równowagi rynkowej. Wnioskodawca pominął zmianę sytuacji rynkowej związanej z ustaniem wyłączności rynkowej dla ranibizumabu (Lucentis) w 2022 r. oraz dla afliberceptu (Eylea) w 2027 r. Ustalenie wyłączności rynkowej dla ranibizumabu umożliwia wprowadzenie na rynek farmaceutyczny leków biopodobnych i tym samym obniżeniem kosztów terapii. Europejska Agencja Leków dokonała oceny następujących produktów biopodobnych, dla których lekiem referencyjnym jest Lucentis:

- Ranivisio [Ranivisio, INN-ranibizumab \(europa.eu\)](https://www.europharma.eu/ranivisio) (dostęp 3.01.2023 r.)
- Ximluci [Ximluci, INN-ranibizumab \(europa.eu\)](https://www.europharma.eu/ximluci) (dostęp 3.01.2023 r.)
- Byooviz [Byooviz, INN-Ranibizumab \(europa.eu\)](https://www.europharma.eu/byooviz) (dostęp 3.01.2023 r.)

W niedługim czasie można spodziewać się wejścia na rynek (refundacja przez płatnika publicznego) leków biopodobnych dla ranibizumabu i zmianę sytuacji rynkowej.

Scenariusz prawdopodobny

Założenie:

- wprowadzenia do refundacji leków biopodobnych do ranizimumabu od czerwca 2023 r.
- redukcją dotychczasowej ceny o 60%
- wprowadzenie modyfikacji ceny ranibizumabu w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy.

Efekty:

- spadek ceny opakowania jednostkowego ranibizumabu z kwoty [redacted] do kwoty [redacted]

ustalenie ceny dla brolicizumabu, której koszt inkrementalny jest równy zero dla porównania z ranibizumabem na poziomie [redacted] z opakowanie jednostkowe (efektywne leczenie dwóch pacjentów).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy (zdaniem Wnioskodawcy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) nie wykazała wzrostu kosztów refundacji wobec czego przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie było konieczne).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do przedstawionego programu lekowego:

- Brak wskazanych kryteriów zakończenia udziału w programie lekowym.

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 04.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Beovu i brolucizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje czterech agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	<p>Brolucizumab jest zalecany jako opcja leczenia zaburzeń widzenia z powodu cukrzycowego obrzęku plamki u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oko ma centralną grubość siatkówki 400 mikrometrów lub więcej na początku leczenia, • firma dostarcza brolucizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Jeśli pacjenci i ich lekarze uznają brolucizumab jedną z odpowiednich metod leczenia pierwszego rzutu (w tym aflibercept i ranibizumab), należy wybrać najmniej kosztowne leczenie. Należy wziąć pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.</p> <p>Zalecenia te nie mają wpływu na leczenie brolucizumabem, które zostało rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby leczące się poza tymi zaleceniami mogą kontynuować leczenie bez zmian w stosunku do ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących je przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, aż do momentu, gdy wraz z lekarzem NHS uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta820/resources/brolucizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82613364102853</p>
HAS Sante 2022	<p>Haute Autorité de Santé zaleca objęcie refundacją brolucizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku postaci rozlanej obrzęku plamki żółtej lub przecieków w pobliżu środka plamki, • u pacjentów z ostrością wzroku $\leq 5/10$, • u pacjentów u których zoptymalizowano leczenie cukrzycy. <p>https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375404/en/beovu-brolucizumab</p>
CADTH 2022	<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"> • kwalifikacja do refundacji, przedłużenie oraz przerwanie terapii brolucizumabem powinny odbywać się w podobny sposób jak w przypadku innych leków anti-VEGF które są obecnie refundowane, • koszt planu leczenia brolucizumabem nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego najmniej kosztownego leku refundowanego w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0747%20Beovu%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2015%2C%202022%20-%20For%20posting.pdf</p>

HIS 2022	Scottish Medicine Consortium zaleca objęcie refundacją brolucizumabu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych z BCVA \leq 75. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7136/brolucizumab-beovu-abb-final-sept-2022-for-website.pdf
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji PLN	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
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			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Beovu jest finansowany

Nie przedstawiono informacji o tym, czy stosowana jest praktyka kliniczna podziału dawki (1 ampułkostrzykawka dla dwóch pacjentów). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2022 r., znak PLR.4500.1422.2022.20.KKL (data wpływu do AOTMiT 21.10.2022 r.), 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, ze zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu.

- Beovu, Brolucizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp. - strzyk. 0,165 ml, kod GTIN: 07613421034993

Problem zdrowotny

Konwencjonalnie, obrzęk płamki (ang. Macular Edema, ME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. Disc Diameter – średnica tarczy nerwu II: 1500 μ m) od centrum dołeczka płamki siatkówki oka.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku płamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME / Diabetic Macular Oedema, DMO) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znamiennego obrzęku płamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki wyróżnia się:

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

Rekomendacje kliniczne

Przedstawione dokumenty wykazują, że standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Wszystkie (9) wytyczne zalecają stosowanie iniekcji anti-VEGF w określonym wskazaniu (w tym 8 z nich rekomenduje stosowanie bewacyzumabu). AAO (2022) w swoich wytycznych zaznaczyło skuteczność zarówno afliberceptu, ranibizumabu, oraz bewacyzumabu, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa. Wytyczne PTD (2022) wskazują jednak, że bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wykazuje niższą skuteczność u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem widzenia. EURETINA (2017) zaleca dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA- stosowanie wszystkich trzech preparatów anti-VEGF jest rekomendowane przy BCVA \geq 69. Towarzystwo w swoich wytycznych zaznacza również istotnie mniejszy koszt terapii bewacyzumabem w porównaniu z afliberceptem czy ranibizumabem.

W przypadku pacjentów, u których cukrzycowy obrzęk płamki utrzymuje się pomimo leczenia anti-VEGF (lub pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu) korzystna może być fotokagulacja laserowa, dożylna terapia kortykosteroidami (ETC). Według zaleceń IDE 2019, możliwa jest również terapia skojarzona składająca się z fotokoagulacji laserowej oraz iniekcji doszkliskowej anti-VEGF.

Schemat leczenia anti-VEGF zawarty w wytycznych PTO (2017) opiera się na dwóch etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące. Dla DME z zajęciem dołka (i związaną z tym utratą widzenia) ICO (2017) zaleca doszkliskowe iniekcje anti-VEGF dawką 1,25mg bewacyzumabu.

Alternatywne technologie medyczne

W ramach dedykowanego programu lekowego dostępne jest leczenie afliberceptem, ranibizumabem, deksametazonem oraz bewacyzumabem. Z uwagi jednak, iż leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab) stosowane są jako terapia drugiej linii po nieskuteczności bewacyzumabu. Deksametazon stosowany u pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogą otrzymać w drugiej linii leku anti-VEGF lub jeśli leczenie

anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne. Wybór afliberceptu oraz ranibizumabu jako technologii alternatywnych jest zasadny.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Analiza kliniczna BRO vs AFL – wyniki analizy badań KITE oraz KESTREL (wyniki badania KINGFISHER przedstawione w rozdziale 4.2.1.3 oraz 4.2.1.4)

Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego w obu badaniach (KITE oraz KESTREL), tj. średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowych wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami BRO oraz AFL, niezależnie od punktu pomiaru (52 oraz 100 tyg.). Zarówno BRO jak i AFL wykazały poprawę BCVA o 9-10 liter.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy BRO oraz AFL wykazano w różnicy odsetka pacjentów z prawidłową grubością centralnej części siatkówki (<280µm), gdzie w grupie pacjentów BRO odsetek ten był wyższy w obu badaniach (przedstawiono wyniki metaanalizy), a także podczas pomiaru w 32 (OR=2,13 [1,57; 2,88]; p<0,001, NNT= 6), 52 (OR=1,83 [1,37; 2,45]; p<0,001, NNT=7) oraz 100 tygodniu (OR=1,72 [1,28; 2,31]; p<0,001, NNT=8). Istotną różnicą na korzyść stosowania BRO została również wykazana w przypadku punktu dotyczącego obecności płynu śródsiatkówkowego i/lub podsiatkówkowego w obu badaniach, gdzie u pacjentów leczonych BRO odsetek pacjentów był istotnie niższy niż w grupie AFL, we wszystkich punktach pomiaru: 32 tyg. (OR=0,55 [0,39; 0,77]; p<0,001, NNT=9), 52 tyg. (OR=0,49 [0,36; 0,67]; p<0,001, NNT=7) oraz 100 tyg. (OR=0,57 [0,42 ;0,76]; p<0,001, NNT=8).

Metaanaliza badań wykazała również, iż w grupie leczonej BRO był niższy odsetek pacjentów wymagających iniekcji co 8 tygodni (dane dostępne wyłącznie dla 32 tygodnia): OR=0,56 (0,39; 0,79); p<0,001, NNT=9). Pacjenci Ci (BRO) wymagali również istotnie statystycznie mniejszej liczby iniekcji niż pacjenci leczenia AFL: 52 tyg.:MD= -1,61 (-1,80; -1,41), p<0,001; do 96 tyg.:MD= -2,66 (-3,09; -2,22), p<0,001.

Dla pozostałych mierzonych punktów końcowych nie zanotowano różnic istotnych statystycznie. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż projekt badania zakładał hipotezę typu non-inferiority. **Uzyskane dane wykazały, iż leczenie BRO jest nie gorsze niż leczenie AFL**, natomiast z uwagi na projekt badania, możliwość wnioskowania o przewagę stosowania BRO jest ograniczone.

Analiza bezpieczeństwa BRO vs AFL

Analiza danych z badań KITE oraz KESTREL wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (BRO vs AFL).

Pomiędzy grupami pacjentów zbliżone były odsetki rezygnacji z badania (OR=1,33 [95%CI 0,79; 2,24], p=0,291), w tym również rezygnację z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,75 [95%CI 0,26; 2,17], p=0,75), także ogólnie utraty pacjentów z leczenia (OR=1,38 (95% CI: 0,86; 2,22); p= 0,188) oraz utraty z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,84 (95% CI: 0,37; 1,91); p=0,862).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRO oraz AFL w zakresie: okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: [1,05 (95%CI: 0,77; 1,42); p=0,767] i [0,97 (95% CI: 0,72; 1,29); p=0,814]); nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji; (kolejno: OR=0,85 (95% CI: 0,50; 1,46); p=0,558 oraz OR=0,97 (95 %CI: 0,69; 1,37); p=0,861); ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: OR=0,86 (95% CI: 0,29; 2,57); p=0,782 oraz OR=1,51 (95% CI: 0,61; 3,75); p=0,370); ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji (kolejno: OR=0,85 (95% CI:0,59; 1,23); p=0,396 oraz OR=0,86 (95% CI: 0,63; 1,19); p=0,372).

W obu analizowanych okresach obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów dla 52 tyg. okres obserwacji: OR= 2,02 (95% CI: 0,60; 6,77); p=0,255 oraz 100 tyg. okres obserwacji: OR= 1,34 (95% CI: 0,68; 2,60); p=0,396.

Ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takich jak:

- zapalenie wnętrza gałki ocznej podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=0,51 (95% CI: 0,05; 4,96); p= 0,566 oraz OR=2,10 (95% CI: 0,19; 23,38); p= 0,546. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie;
- zapalenia śródgałkowego podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=2,54 (95% CI: 0,79; 8,15); p=0,118 oraz OR=2,44 (95% CI: 0,85; 7,00); p=0,096. Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie;

- niedrożności naczyń siatkówki podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=1,96 (95% CI: 0,20; 18,86); p=0,618 oraz OR=2,01 (95% CI: 0,36; 11,03); p=0,430. Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie.

Jedynym istotnym statystycznie wynikiem w zakresie analizy bezpieczeństwa jest wynik metaanalizy dotyczący szans wystąpienia zapalenia spojówki wynoszący OR=5,81 (95% CI: 1,02; 33,16); p=0,048 na korzyść pacjentów leczonych afliberceptem.

Analiza kliniczna - BRO vs RAN

Podwójne porównanie pośrednie wykazało i.s. przewagę BRO and RAN w zakresie średniej poprawy BCVA (mierzona jako liczba dodatkowo przeczytanych liter na tablicy ETDRS). Po 12 miesiącach wynik średniej ważonej różnic wynosił 4,66 liter (95%CI 1,43; 7,89); p=0,005. W przypadku poprawy lub pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter porównanie wskazuje jednak na brak i.s. różnic pomiędzy grupami (odpowiednio: OR=1,93 [0,91; 4,09]; p=0,087 oraz OR=0,12 [95% CI: 0,01; 1,42]).

Podwójna analiza pośrednia wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji było istotnie statystycznie większe w grupie BRO w porównaniu z RAN (-70,68 μm [95%CI: -112,83; -28,53], p=0,031). Wyniki wskazują również, iż grupa leczona BRO ma większą szansę na uzyskanie ≥ 2 stopniowej poprawy według skali DRSS. Iloraz szans wynosił 2,95 [95% CI: 1,103; 7,91], p=0,031.

Analiza bezpieczeństwa – BRO vs RAN

Iloraz szans wystąpienia okulistycznych (ocznych) zdarzeń niepożądanych raportowanych w oku badanym wynosi 0,54 (95% CI: 0,31; 0,94) i osiągnął istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p=0,03). W zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie zaobserwowano i.s. różnic pomiędzy BRO oraz RAN.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem BRO wynosi [redacted], z zastosowaniem AFL wynosi 43,4 tys. PLN, z zastosowaniem RAN wynosi 37,1 tys. PLN. Zastosowanie BRO zamiast AFL i RAN wiąże się z odpowiednio oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości [redacted] oraz oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości [redacted]. Cena brolucizumabu dla której, koszt inkrementalny jest równy zero w porównaniu z afliberceptem wynosi [redacted] a w porównaniu z ranibizumabem wynosi [redacted].

Analiza wpływu na budżet

Przy uwzględnieniu rzeczywistych kosztów brolucizumabu wyliczonych przez analityków Agencji roczne wydatki płatnika publicznego w porównaniu do założeń scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu o [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku refundacji. Na koszty inkrementalne nie ma wpływu zaproponowany przez Wnioskodawcę RSS z uwagi na fakt, że obliczony przez analityków Agencji aktualny koszt jednostkowego opakowania brolucizumabu jest niższy, niż koszt zaproponowany przez Wnioskodawcę z uwzględnieniem RSS. Szczegółowe dane skorygowane w modelu wnioskodawcy przedstawione zostały w rozdziale 5.3.4.

W analizie nie uwzględniono sytuacji rynkowej związanej z ustaniem wyłączności rynkowej dla ranibizumabu, co umożliwi wprowadzenie na rynek leków biopodobnych dla ranibizumabu, a tym samym uzyskanie kolejnych oszczędności dla płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendację refundacyjne (HAS Sante 2022 oraz HIS 2022) oraz dwie warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2022 oraz CADTH 2022). Rekomendacje warunkowe uwzględniały następujące warunki:

- kwalifikacja do refundacji, przedłużenie oraz przerwanie terapii brolucizumabem powinny odbywać się w podobny sposób jak w przypadku innych leków anty-VEGF które są obecnie refundowane,
- koszt planu leczenia brolucizumabem nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego najmniej kosztownego leku refundowanego w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki.
- oko ma centralną grubość siatkówki 400 mikrometrów lub więcej na początku leczenia,
- firma dostarcza brolucizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak wskazanych kryteriów zakończenia udziału w programie lekowym.

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 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
nie uwzględnia przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w odniesieniu do polskiej populacji, podane wskaźniki epidemiologiczne wynają z opinii eksperta bez odniesienia do literatury naukowej	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
nie zawiera opisu opcjonalnych technologii leczenia cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka, tj. doszkliskowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania uwzględnionych w wytycznych klinicznych (§ 4 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia)	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
przegląd systematyczny badań pierwotnych/badań wtórnych nie spełnia kryterium selekcji dla populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), opis programu lekowego nie wskazuje nieskuteczności leczenia bewacyzumabem, jako warunku koniecznego do zmiany leku. Populacja docelowa powinna uwzględniać pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni bewacyzumabem, bez kryterium nieskuteczności leczenia	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień w zakresie zastosowanych zapisów kryteriów selekcji. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. doszkliskowym podaniem kortykosteroidów oraz laseroterapią	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień w zakresie wyboru technologii alternatywnych. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
informacje zawarte w analizie klinicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, nie uwzględniają publikacji Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis, https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276181	Tak	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienie dotyczące pominięcia publikacji oraz uzupełnił analizę o wskazane źródło.
Analiza ekonomiczna		
nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych lub oszacowań różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, w odniesieniu do nieuwzględnionych technologii opcjonalnych tj. doszkliskowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
założenie dotyczące możliwości dzielenia brolicizumabu (jednej ampułkostrzykawki) jest niezgodne z zapisami ChPL „Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułkostrzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka”	Tak	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia dotyczące dzielenia dawek. Z uwagi na utrzymujące się wątpliwości dotyczące możliwości dzielenia dawek, uwzględniono wariant podania leku z jednej ampułkostrzykawki jednemu pacjentowi w analizie ekonomicznej.
analiza nie uwzględnia wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych (Byooviz oraz Ranivisio) dla ranibizumabu (Lucentis), oraz ich potencjalnego objęcia refundacją jako odpowiedników produktu Lucentis	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
analiza nie uwzględnia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept, rejestracji produktów biopodobnych, oraz ich potencjalnego objęcia refundacją	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności, dokument elektroniczny zawiera błędy w postaci brakujących odwołań lub błędnych obliczeń oznaczonych komunkami: #ADR! oraz #DZIEL/0!	Tak	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte oraz wnioskodawca przesłał arkusz kalkulacyjny umożliwiający powtórzenie obliczeń.
Analiza wpływu na budżet		
horyzont czasowy analizy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku		
analiza nie uwzględnia wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych (Byooviz oraz Ranivisio) dla ranibizumabu (Lucentis), oraz ich potencjalnego objęcia refundacją jako odpowiedników produktu Lucentis. Przedmiotowe zdarzenia będą determinować wpływ objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, oraz ustalenia równowagi rynkowej i dobór horyzontu czasowego analizy	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
analiza nie uwzględnia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept, wpływającego na ustalenie równowagi rynkowej i dobór horyzontu czasowego analizy	Nie	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie wyjaśnień we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
w związku z publikacją danych NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczących kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70 zasadna jest weryfikacja rocznej liczebności populacji docelowej, udziału w rynku poszczególnych technologii lekowych i wynikających z tego oszacowań	Tak	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie zgodnie z prośbą Agencji.

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

KITE/KESTREL

Brown 2022 Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Ngh NF, Liew G, Tuli R, Tadayoni R, Dhoot D, Wang L, Bouillaud E, Wang Y, Kovacic L, Guerard N, Garweg JG. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2022 Jan 13:S0002-9394(22)00006-X. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.

Regillo 2022 Carl Regillo, David Brown, Eric Souied, Sebastien Wolf, Justus Garweg, Dilsher Dhoot, Hansjürgen Agostini, Andrew Chang, Augustinus Laude, Lidija Kovacic, Lixin Wang, Ying Wang, Emmanuel Bouillaud, and Charles Wykoff. Brolucizumab for the treatment of DME: 100-week results from the two pivotal Phase III KESTREL and KITE studies. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2022-Virtual Edition* 11–12 February.

Garweg 2020 Garweg, J. G. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020. 237(4):450-453.

Dane obejmujące materiały konferencyjne, abstrakty i inne materiały znajdując się w analizie wnioskodawcy

KINGFISHER

Barakat 2022 Barakat Mark R, Rishi P. Singh, Michael. Ip, Sunir Joshi, David Warrow, Charles C. Wykoff, Jana Stefanickova, Yong Soo Kim, Fanyin He, Ga Eun Cho, Yuhua Wang, Andrés Emanuelli. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema: 52-week results from the KINGFISHER study. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration Virtual Edition* February 12, 2022.

ClinicalTrials Wyniki w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03917472?view=results> (ostatni dostęp: 02.01.2022 r.)

Euctr 2019 Euctr, D. E. Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019>. 2019.

Euctr 2017 3Euctr, A. T. Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017>. 2017.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAO 2022 update Diabetic Retinopathy PPP, <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp> [dostęp: 04.01.2022]

ADA 2022 American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2022, The Journal Of Clinical And Applied Research And Education Volume 45 | Supplement 1,

CADTH 2022 CADTH Reimbursement Review CADTH Reimbursement Recommendation; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0747%20Beovu%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2015%2C%202022%20-%20For%20posting.pdf>; data dostępu: 04.01.2023

EURETINA 2017 Schmidt-Erfurth et.al., Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), *Ophthalmologica* 2017;237:185–222, DOI: 10.1159/000458539

HAS Sante 2022 Haute Autorite De Sante, BEOVU (brolucizumab) OPINIONS ON DRUGS, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375404/en/beovu-brolucizumab; data dostępu: 04.01.2022

HIS 2022 Health Improvement Scotland, brolucizumab 120mg/mL solution for injection and solution for injection in pre-filled syringe (Beovu), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7136/brolucizumab-beovu-abb-final-sept-2022-for-website.pdf> data dostępu: 04.01.2022

ICO 2017 International Council of Ophthalmology, ICO Guidelines for Diabetic Eye Care

IDE 2019 International Diabetes Federation, Clinical Practice Recommendations for Managing Diabetic Macular Edema, 2019

NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence, Brolucizumab for treating diabetic macular oedema <https://www.nice.org.uk/guidance/ta820/resources/brolucizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82613364102853>

PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Current Topics in Diabetes 2022, 2 (1): 1-134
PTO 2017	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki
WHO 2020	World Health Organization, Diabetic retinopathy screening: a short guide Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm

Pozostałe publikacje

55_OT_4221_41_2021	Raport AOTMIT Bewacyzumab https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/055/RPT/55_OT_4221_41_2021_Bewacyzumab_DME_BIP_REOPTR.pdf
--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

15. Załączniki

- Zał 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Zał. 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Zał 3. Analiza ekonomiczna dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Zał 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Beovu stosowanego w leczeniu chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), Instytut Arcana a Certara Company: [REDACTED], Kraków, czerwiec 2022 r.
- Zał 5. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał 6. Uzupelnienie do raportu przekazane przez wnioskodawcę pismem pn. Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Beovu (brolucizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie WS.4231.1.2022.DD.