



**Rekomendacja nr 9/2023 z 23 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu, brolicizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 ampułko-strzykawka, 0,165 ml, GTIN 07613421034993, we wskazaniu do stosowania programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu, brolicizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp. strzyk. 0,165 ml, GTIN 07613421034993 na warunkach zaproponowanych we wniosku.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Beovu obejmuje pacjentów dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) po wcześniejszym niepowodzeniu terapii bewacyzumabem. Wśród aktualnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych wyróżnić można aflibercept (AFL) i ranibizumab (RAN).

Analiza kliniczna Wnioskodawcy zakładała wykazanie równoważności stosowania brolicizumabu (BRO) względem stosowania AFL i RAN. Przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (RCT), w których BRO porównywano z AFL. Najlepsza skorygowana ostrość wzrostu (BCVA) po roku i po dwóch latach stosowania była zbliżona w ramieniu BRO jak i AFL, co można interpretować jako podobną skuteczność terapii. Nie odnaleziono RCT porównującego bezpośrednio BRO vs RAN. Przeprowadzono porównanie pośrednie. Jego wyniki sugerują możliwość uzyskiwania w leczeniu BRO co najmniej takich samych wyników zdrowotnych jak w terapii RAN. Profil bezpieczeństwa BRO jest zbliżony do AFL i RAN. Zdarzenia niepożądane występują z podobną częstością.

Kluczowy wpływ na rozstrzygnięcie miała analiza ekonomiczna, która została skonstruowana w sposób wadliwy. Wnioskodawca przyjął założenie o możliwości podzielenia leku z jednej ampułko-strzykawki pomiędzy kilku pacjentów. Takie postępowanie jest sprzeczne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): „Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułkostrzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka”. Dodatkowo Rada Przejrzystości wskazała na zawyżenie cen komparatorów w analizach Wnioskodawcy. Te ograniczenia sprawiają, że trudno uznać wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej za użyteczne. Jednocześnie za poprawny uznano wybór analizy

minimalizacji kosztów (CMA). Z uwagi na brak wykazania dodatkowych efektów zdrowotnych, koszt terapii prowadzonej zgodnie z ChPL nie powinien być wyższy niż najniższy koszt terapii spośród komparatorów.

Analiza wpływu na budżet oparta jest o budzące zastrzeżenia wyniki analizy ekonomicznej. Prognozowane oszczędności powstają na skutek sprzecznego z ChPL podziału dawki leku z jednej ampułko-strzykawki pomiędzy pacjentów.

Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do terapii BRO. Rekomendacje refundacyjne uwzględniają terapię BRO jako jedną z zalecanych opcji terapeutycznych. Jednocześnie w NICE 2022 podkreślono, że należy wybrać najmniej kosztowne leczenie z dostępnych.

Podsumowując, przyjęte przez Wnioskodawcę założenie o możliwości podziału dawki z jednej ampułko-strzykawki na więcej niż jednego pacjenta budzi zasadnicze zastrzeżenia. Opisane postępowanie stoi w bezpośredniej sprzeczności z zapisami ChPL Beovu. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z uwzględnieniem takiego postępowania nie są znane. Jednocześnie odrzucenie założenia o możliwości podzielenia leku z jednej ampułko-strzykawki pomiędzy pacjentów w zasadniczy sposób wpłynie na wyniki dla problemu ekonomicznego. Wobec powyższego, ewentualne objęcie refundacją jest zasadne pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu produktu leczniczego do poziomu komparatorów przy założeniu stosowania zgodnego z ChPL.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Beovu, brolicizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, GTIN 07613421034993, proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt do stosowania w programie lekowym (PL) B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, finansowany w istniejącej grupie limitowej „1235.0 Brolicizumab”. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Obrzęk plamki (ME, ang. *macular edema*) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. *disc diameter* – średnica tarczy nerwu II: 1500  $\mu$ m) od centrum dołeczka plamki siatkówki oka. Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*, in. DMO, ang. *diabetic macular oedema*) 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 plamki (CSME, ang. *clinically significant macular edema*). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki wyróżnia się: obrzęk siatkówki w obszarze do 500  $\mu$ m od centrum dołeczka; wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500  $\mu$ m od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500  $\mu$ m; oraz obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka.

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.

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 (FA, ang. *fluorescein angiography*), optyczną koherentną tomografię (OCT, ang. *optical coherence tomography*). 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.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Do czerwca 2022 r. leczenie DME było realizowane w PL B.120 „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)”. Od lipca 2022 r. leczenie jest realizowane w PL B.70 w części B.

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 w przedmiotowym problemie zdrowotnym są: aflibercept, bewacyzumab, deksametazon oraz ranibizumab.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla ocenianej technologii wskazał aflibercept i ranibizumab.

### **Opis ocenianego świadczenia**

W PL B.120 brolucizumab ma być stosowany jako terapia drugiej linii, po nieskuteczności terapii bewacyzumabem.

Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego. Brolucizumab wiąże się z izoformami VEGF-A, przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Brolucizumab hamuje wiązanie VEGF-A i powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Lek podawany jest przez wstrzyknięcie do ciała szklistego oka. Zgodnie z ChPL Beovu ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułkostrzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu: neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age related macular degeneration*); oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

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

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

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

Celem analizy była ocena brolicizumabu (BRO) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklanego w porównaniu ze stosowaniem afliberceptu (AFL) lub ranibizumabu (RAN) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Do analizy włączono dwa badania pierwotne z randomizacją (RCT), w których dawkowanie BRO było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego – KESTREL oraz KITE. Porównywano w nich stosowanie BRO względem AFL. Projekt badań zakładał hipotezę typu *non-inferiority*, stąd wnioskowanie o wyższości interwencji może być ograniczone. W RCT KESTREL wzięło udział 189 pacjentów w ramieniu BRO (dawka 6 mg) oraz 187 w ramieniu AFL. W RCT KITE wzięło udział 179 pacjentów w ramieniu BRO oraz 181 pacjentów w ramieniu AFL. W obu badaniach obserwację przez 100 tygodni.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BRO vs RAN. Przeprowadzono porównanie pośrednie korzystając z wyników porównań bezpośrednich: RAN z fotokoagulacją laserową (LPC), AFL vs LPC oraz BRO z AFL.

Istotnymi klinicznie punktami końcowymi dla ocenianego problemu zdrowotnego są ważne zdarzenia zdrowotne, jak nasilenie objawów choroby oraz jakość życia. Podstawowym parametrem ocenianym w badaniach klinicznych jest najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*). Ocenie poddawano także zastępcze punkty końcowe, jak grubość centralnej części siatkówki (CSFT, ang. *central subfield thickness*).

#### Skuteczność

##### *BRO vs AFL (badania KITE i KESTREL)*

#### Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

Średnia różnica pomiędzy końcową i początkową wartością BCVA ocenianym po 52 i 100 tygodniach nie była istotna statystycznie. Zarówno BRO jak i AFL wykazały poprawę o ok. 9–10 liter.

W RCT KESTREL w 100 tyg. obserwacji odnotowano średnią zmianę BCVA o +8,8 liter w ramieniu BRO oraz +10,6 liter w ramieniu AFL, a różnica nie była istotna statystycznie. W RCT KITE analogiczne wyniki wynoszą odpowiednio +10,9 i +8,4 liter.

#### Grubość centralnej części siatkówki (CSFT)

Pomiar CSFT <280 µm wskazujący na prawidłową grubość centralnej części siatkówki wykonywano po 32, 52 i 100 tygodniach leczenia w każdym z RCT. Przeprowadzono metaanalizę wyników. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść BRO w każdym z trzech punktów czasowych. Ilorazy szans wyniosły dla 32 tygodnie OR 2,13; 95%CI: 1,57–2,88;  $p < 0,001$ ; dla 52 tygodni OR 1,83; 95%CI 1,37–2,45;  $p < 0,001$ ; oraz dla 100 tygodni OR 1,72; 95%CI: 1,28–2,31;  $p < 0,001$ .

W RCT KESTREL w 100 tyg. obserwacji odnotowano prawidłową CSFT u 120 ze 189 pacjentów (63,5%) w ramieniu BRO oraz 97 ze 187 pacjentów (51,9%) w ramieniu AFL. W RCT KITE analogiczne wyniki wynoszą odpowiednio 111/179 (62,0%) i 855/181 (47,0%).

#### Bezpieczeństwo

Analiza danych z badań KITE oraz KESTREL wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy BRO i AFL, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa. Zbliżone były odsetki rezygnacji z badania, rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z leczenia i utrata z powodu zdarzeń niepożądanych.

W metaanalizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla BRO vs AFL podczas 52 oraz 100 tyg. okresu obserwacji w zakresie: okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem, nieokulistycznych

zdarzeń niepożądanych ogółem; ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem; ciężkich nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem; zapalenie wnętrza gałki ocznej; zapalenia śródgałkowego; niedrożności naczyń siatkówki oraz częstości występowania zgonów.

*Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

#### Porównanie pośrednie BRO vs RAN

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność BRO vs RAN w średniej poprawie BCVA. Po 12 miesiącach wynik średniej ważonej różnic wynosił 4,66 liter (95%CrI: 1,43–7,89;  $p = 0,005$ ). W przypadku poprawy lub pogorszenia BCVA o  $\geq 15$  liter porównanie wskazuje jednak na brak różnic istotnych statystycznie.

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  $\mu\text{m}$ ; 95%CrI: -112,83–-28,53],  $p = 0,031$ ).

W zakresie bezpieczeństwa wyniki dla okulistycznych zdarzeń niepożądanych wskazują na przewagę BRO (OR 0,54; 95%CrI: 0,31–0,94;  $p = 0,030$ ).

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

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

#### Dzielenia dawki

Zgodnie z ChPL Beovu ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Wnioskodawca zakłada jednak możliwość dzielenia dawki z jednej ampułko-strzykawki dla dwóch pacjentów, co stoi w sprzeczności z dokumentacją rejestracyjną. Informacje na temat bezpieczeństwa proponowanego przez Wnioskodawcę postępowania nie są dostępne.

#### *Ograniczenia*

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio BRO vs RAN.

Wyniki badania skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionych badań klinicznych odnoszą się do podania leku bez dzielenia dawki leku, a nie do proponowanego przez Wnioskodawcę podziału zawartości jednej ampułko-strzykawki dla więcej niż jednego pacjenta.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej WS.4231.1.2022.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY ( $3 \times 58\,642$  PLN).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimization analysis) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Z uwagi na brak odpłatności świadczeniobiorcy za leki i świadczenia medyczne związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent). Komparatorem dla brolicumabu (BRO) jest aflibercept (AFL) i ranibizumab (RAN). Analiza dotyczy populacji dorosłych pacjentów, z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka, w przebiegu cukrzycy, z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c  $\leq 9\%$  oraz po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne: leków (BRO, AFL, RAN), podanie leku w programie lekowym (PL), diagnostyka i monitorowanie w PL, leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po przerwaniu leczenia. W przypadku pacjentów z chorobą w obu oczach koszty leków, podania i koszty monitorowania naliczane są dwukrotnie.

W analizie Wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku finansowania produktu leczniczego Beovu w leczeniu DME ze środków publicznych będzie istniała możliwość dzielenia dawki z jednej ampułko-strzykawki na dwóch pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy Wnioskodawcy, koszt terapii BRO wyniesie ok. [redacted] z uwzględnieniem RSS, AFL ok. 43,4 tys. PLN, zaś RAN ok. 37,1 tys. PLN. Zastosowanie BRO zamiast AFL i RAN wiąże się z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości odpowiednio [redacted].

Cena zbytu netto BRO, dla której koszt inkrementalny jest równy zero, wynosi w porównaniu z AFL [redacted], zaś w porównaniu z RAN [redacted]. Proponowana we wniosku cena zbytu netto z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] i jest niższa od wartości wyznaczonych względem AFL i RAN.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W żadnym z rozpatrywanych scenariuszy kierunek wnioskowania z analizy podstawowej nie uległ zmianie.

#### Ograniczenia

Wnioskodawca w swoich analizach zakłada możliwość dzielenia dawki z jednej ampułkostrzykawki dla dwóch pacjentów, co stoi w sprzeczności z dokumentacją rejestracyjną. Założenie o możliwości dzielenia dawki w zasadniczy sposób wpływa na koszty związane z leczeniem.

Wnioskowanie na temat skuteczności w porównaniu z RAN oparto na wynikach podwójnego porównania pośredniego, które charakteryzuje się obniżoną wiarygodnością w stosunku do porównań opartych na wynikach badań bezpośrednich (*head-to-head*).

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);**

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.).

Urzędowa cena zbytu (UCZ) za opakowanie RAN wyniesie [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania produktu leczniczego Beovu (brolicizumab) ze środków publicznych w leczeniu DME w drugiej linii leczenia. W scenariuszu nowym przyjęto, że od stycznia 2023 roku brolicizumab będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki, u osób spełniających

kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w grupie limitowej 1235.0 Brolicizumab.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na 7 500 w I roku i 12 000 w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z niższymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Z perspektywy NFZ i z uwzględnieniem RSS oszczędności wyniosą [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji.

W analizie wrażliwości żaden z testowanych wariantów nie spowodował zmiany wnioskowania – objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z niższymi kosztami ponoszonymi przez NFZ, niezależnie od RSS.

#### *Ograniczenia*

Analiza wpływu na budżet została oparta o wyniki analizy ekonomicznej i także zakłada możliwość podziału leku z jednej ampułko-strzykawki pomiędzy więcej niż jednego pacjenta.

Rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Beovu w analizowanej populacji jest trudny do oszacowania.

Rada Przejrzystości zwróciła uwagę, że zastępowanie terapii na podstawie danych NFZ w rzeczywistości jest inne niż przedstawiono w analizie podmiotu, więc ewentualny wpływ na budżet może być wyższy niż to, co prognozuje podmiot.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w AWA.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Przedstawiony program lekowy wymaga uzupełnienia o kryteria zakończenia udziału pacjenta.

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

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

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

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

##### *Rekomendacje kliniczne*

Do analizy włączono 9 rekomendacji klinicznych. Wskazano w nich, że standardem w leczeniu DME z zajęciem dołka są iniekcje doszklistkowe preparatów anty-VEGF. Zalecanym lekiem jest bewacyzumab. W rekomendacjach AAO 2022 wskazano na podobną skuteczność afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu, a profil bezpieczeństwa określono jako porównywalny. W wytycznych PTD 2022 wskazano jednak, że bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wykazuje niższą skuteczność u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem widzenia.



W EURETINA 2017 zaleca się dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA – stosowanie wszystkich trzech preparatów anti-VEGF jest rekomendowane przy BCVA  $\geq$  69. Zwrócono także uwagę na istotnie mniejszy koszt terapii bewacyzumabem w porównaniu z afliberceptem czy ranibizumabem.

W przypadku pacjentów, u których cukrzycowy obrzęk siatkówki utrzymuje się pomimo leczenia anti-VEGF i 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.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne: NICE 2022 (Wielka Brytania), HAS 2022 (Francja) oraz HIS 2022 (Szkocja). Wszystkie uwzględniają terapię brolicizumabem jako jedną z zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki żółtej.

W NICE 2022 podkreślono, że należy wybrać najmniej kosztowne leczenie z dostępnych, tj. brolicizumab, aflibercept lub ranibizumab. Należy przy tym wziąć pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.

#### *Finansowanie w innych krajach*

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Beovu jest finansowany w [redacted] na 31 wskazanych. [redacted] Nie przedstawiono informacji o tym, czy stosowana jest praktyka kliniczna podziału dawki (1 ampułkostrzykawka dla dwóch pacjentów).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja Prezesa została przygotowana na podstawie zlecenia z 20 października 2022 r. (znak pisma PLR.4500.1422.2022.20.KKL) w sprawie oceny produktów leczniczych Beovu, Brolicizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, GTIN: 07613421034993, we wskazaniu do stosowania w programie lekowym „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” w części B, tj. „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości.

#### **Piśmiennictwo**

1. Analiza weryfikacyjna nr WS.4231.1.2022 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Beovu (brolicizumab) 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 siatkówki (DME)” z 4 stycznia 2023 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Beovu (brolicizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” w ramach części B: leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME).