



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Vabysmo (farycymab)**

**we wskazaniu:**

„Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki  
(ICD-10:H35.3, H36.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.6.2023

Data ukończenia: 22 czerwca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. Z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska 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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AFL</b>	aflibercept
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AMC</b>	skorygowana średnia zmiana (ang. adjusted mean change)
<b>AMD</b>	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age related macular degeneration)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCVA</b>	najlepsza korygowalna ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
<b>BEW</b>	bewacyzumab
<b>BRO</b>	brolicizumab
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CNV</b>	neowaskularyzacja podsiatkówkowa
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>CST</b>	grubość centralnego podpoła plamki
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>DD</b>	średnia tarczy nerwu (ang. disc diameter)
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>DME</b>	cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ETDRS</b>	badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ang. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)
<b>FAR</b>	farycymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GTIN</b>	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IOI</b>	zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LSM</b>	różnica najmniejszych kwadratów (ang. least mean squares)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nAMD</b>	wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>Nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OAE</b>	oczne zdarzenia niepożądane
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PP</b>	per protocol
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RAN</b>	ranibizumab
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>REC</b>	komórki śródbłonna siatkówki (ang. retinal endothelial cells)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SD-OCT</b>	optyczna koherentna tomografia oka
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TROAE</b>	oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561)

---

<b>VA</b>	ostrość widzenia (ang. visual acuity)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
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 .....	30
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 .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	63
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	63
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	63

4.3.	Komentarz Agencji .....	63
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>65</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	76
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>80</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	87
6.4.	Komentarz Agencji .....	87
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>88</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>94</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>95</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>99</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>100</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>103</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2384.2022.18.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708
- Wnioskowane wskazanie:  
Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny  
Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
Grenzach-Wyhlen  
79639  
Niemcy

Wnioskodawca  
Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 28  
02-672 Warszawa  
Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2023 r. znak PLR.4500.2384.2022.18.EBI (data wpływu do AOTMiT 13.03.2023 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 oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.04.2023 r., znak OT.423.1.6.2023.9.KDe. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 9.05.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla <nazwa handlowa leku> zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.6.2023.9.KDe.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708	
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: S01LA09, leki oftalmologiczne, leki antyneowaskularyzacyjne	
<b>Substancja czynna</b>	farycymab	
<b>Droga podania</b>	podanie do ciała szklanego	
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Farycymab to humanizowane bispecyficzne przeciwciało z klasy immunoglobulin IgG1. Jego działanie polega na hamowaniu dwóch niezależnych szlaków powodując neutralizację angiopoetyny-2 (Ang-2) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A).</p> <p>Ang-2 i VEGF-A współdziałając zwiększają przepuszczalność naczyń i stymulują neowaskularyzację Ang-2 wywołuje w naczyniach stan zapalny i wyciek. Pogłębia również wrażliwość w naczyniach na działanie VEGF-A co przyczynia się do ich zwiększonej destabilizacji.</p> <p>Farycymab hamując działanie Ang-2 i VEGF-A zmniejsza stan zapalny i przepuszczalność naczyń co przywraca im stabilność i hamuje patologiczną angiogenezę.</p>	
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”	
	<b>AMD</b>	<b>DME</b>
<b>Leczenie w programie lekowym</b>	<p><b>Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem afliberceptem lub ranibizumabem lub brolicizumabem lub farycymabem</b></p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p>	<p><b>1. Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu, farycymabem oraz ranibizumabem</b></p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku siatkówki.</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 otrzymania co najmniej 5 iniekcji anty-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anty-VEGF będzie zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w przypadku pacjentów pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w systemie SMPT do decyzji Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia.</p> <p>W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując pacjenta</p>

		<p>jako pierwszorazowego lub w kontynuacji leczenia bewacyzumabem.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.,</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angioOCT;</li> <li>2) wiek powyżej 45. roku życia;</li> <li>3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);</li> <li>4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)</li> <li>5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;</li> <li>6) brak dominującego zan ku geograficznego;</li> <li>7) brak dominującego wylewu krwi;</li> <li>8) przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);</li> <li>2) Wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);</li> <li>4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;</li> <li>5) Stężenie HbA1c ≤ 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem/ranibizumabem/farycymabem lub deksametazonem;</li> <li>6) Leczenie bawacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c &gt;9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c ≤ 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia;</li> <li>7) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej;</li> <li>8) Brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkci, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;</li> <li>9) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;</li> <li>10) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;</li> <li>11) Brak neowaskularyzacji tęczówki;</li> <li>12) Brak jaskry neowaskularnej;</li> <li>13) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;</li> <li>14) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;</li> <li>15) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF takich jak: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),</li> <li>b. DRIL w obszarze poddołkowym,</li> <li>c. makulopatia niedokrwienna.</li> </ol> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD), którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń</b></p>	<p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi lekami stosowanymi w leczeniu AMD:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 – Małe zabiegi witreoretinalne lub</li> <li>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</li> </ol> <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>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, farycymabu, ran bizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku płamki iniekcjami doszkliskowymi bewacyzumabu, afliberceptu, farycymabu, ranibizumabu lub deksametazonu w postaci implantu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych wJGP B84 lub</li> <li>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</li> </ol> <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>

opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.		
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.4 i 1.5.</p> <p>Po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych co miesiąc dawek początkowych odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię.</p> <p>Lekarz prowadzący zgłasza w rejestrze SMPT pacjenta do oceny skuteczności przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki lub wyłącza pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia</p> <p>Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia bez zmiany leku, kontynuacji ze zmianą leku w programie lub wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETRS),</li> <li>zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o <math>\geq 20\%</math> w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) lub zmniejszenie grubości siatkówki do wartości <math>\leq 300 \mu\text{m}</math>.</li> </ol> <p>Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki od zaprzestania podawania serii iniekcji początkowych leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym.</p> <p>Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki zgłasza lekarz prowadzący.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p>
Kryteria przerwania terapii	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>Czynne zakażenie oka lub jego okolic;</li> <li>Zapalenie wnętrza gałki ocznej;</li> <li>Okres ciąży i karmienia piersią;</li> <li>Przedarciowe odwarstwienie siatkówki;</li> <li>Wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie;</li> <li>Wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy): <ol style="list-style-type: none"> <li>dominująca błona przedsiatkówkowa,</li> <li>obecność aktywnych włóknisto-naczyniowych trąk, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki,</li> <li>odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,</li> <li>krwotok do ciała szklistego wymagający operacji,</li> <li>neowaskularyzacja tęczówki,</li> <li>jaskra neowaskularna,</li> </ol> </li> </ol>

		<p>g. zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie.</p> <p>W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1-6 lekarz prowadzący może (nie później niż 4 miesiące od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta 8 z powrotem do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).</p> <p>Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 4 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia zostaje wyłączony z programu.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną leku lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) czynne zakażenie oka lub jego okolic;</li> <li>3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;</li> <li>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;</li> <li>6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce 3. lub 4. stopnia;</li> <li>7) progresja choroby definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości &lt; 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące;</li> <li>b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku a bo istotna przewlekła tarczowata blizna);</li> </ol> </li> <li>8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji afl berceptu lub ranibizumabu lub brolicizumabu lub farycymabu w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku;</li> <li>9) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nadwrażliwość substancję czynną leku lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) Brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);</li> <li>3) Wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;</li> <li>4) Progresja choroby definiowana, jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu &lt; 0,2 określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub</li> <li>b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskanej w momencie kwalifikacji do programu lub</li> <li>c. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki) lub</li> <li>d. rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym lub</li> <li>e. wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>Dawkowanie farycymabu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. zalecana dawka farycymabu wynosi 6 mg (0,05 ml roztworu) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</li> <li>2. leczenie farycymabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 4 tygodnie (co miesiąc) (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez 4 kolejne miesiące;</li> <li>3. u pacjentów bez aktywności choroby należy podawać farycymab co 16 tygodni (4 miesiące), natomiast u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej po serii 4 dawek nasycających należy podawać lek co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące);</li> <li>4. lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy między 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) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych;</li> <li>5. w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi lekami stosowanymi w leczeniu AMD: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne lub</li> <li>b. u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zalecana dawka farycymabu wynosi 6 mg (0,05 ml roztworu) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</li> <li>2. Leczenie farycymabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w czterech kolejnych dawkach;</li> <li>3. Następnie w przypadku skuteczności leczenia, ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3., odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby maksymalnie do 16 tygodni (4 miesiące) zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku;</li> <li>4. W przypadku, gdy odstęp między podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni);</li> <li>5. W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami doszkliskowymi lekami stosowanymi w leczeniu DME: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent;</li> <li>6. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia farycymabem.</li> </ol>



	- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.	Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.
<b>Wstrzymanie podawania leku</b>	<p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciśnienie śródgałkowe <math>\geq 30</math> mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia);</li> <li>2) rozerwanie siatkówki;</li> <li>3) wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu wynosi <math>\geq 50\%</math> całkowitej powierzchni zmiany;</li> <li>4) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacji decyduje lekarz prowadzący);</li> <li>5) brak aktywności choroby, tj., gdy nie stwierdza się wzrostu wie kości zmiany, nowych krwotoków lub wysięków, nawet jeżeli stale istnieją torbiele śródsiatkówkowe lub kanał ki oznaczające zmiany przewlekłe (podawanie leku można odroczyć w przypadku afl berceptu – od drugiego roku leczenia, a w przypadku ranibizumabu, brolicizumabu i farycymabu – od pierwszego roku leczenia).</li> </ol> <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciśnienie śródgałkowe <math>\geq 30</math> mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia);</li> <li>2) rozerwanie siatkówki;</li> <li>3) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący);</li> <li>4) brak aktywności choroby.</li> </ol> <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<b>Zmiana leku podczas leczenia</b>	<p>W przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii lekarz prowadzący może zmienić dotychczas podawany lek (pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu) na lek z inną substancją czynną finansowaną w ramach programu, jednak nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) podanych w ramach programu lekowego – w przypadku pacjentów nowych,</li> <li>b) łącznie – w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu zgodnie z kryteriami włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</li> </ol> <p>Za brak skuteczności terapii należy uznać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pogorszenie ostrości wzroku w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu; lub</li> <li>2) utrzymującą się lub cyklicznie nawracającą aktywność choroby, tj. płyn podsiatkówkowy lub obrzęk siatkówki, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu i gdy nie doszło do nieodwracalnych zmian w płamce w postaci dominującego bliznowacenia lub zaniku.</li> </ol> <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p>	Zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki.
<b>Badania kwalifikacji przy</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;</li> <li>2) OCT (optyczna koherentna tomografia)</li> <li>3) fotografia dna oka;</li> <li>4) angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego;</li> <li>5) w przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;</li> <li>2) OCT (optyczna koherentna tomografia);</li> <li>3) Fotografia dna oka;</li> <li>4) Angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia angiografia indocyjaninowa) - w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania wraz z uzasadnieniem należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i w rejestrze SMPT do wglądu Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki;</li> <li>5) W przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu;</li> </ol>

		6) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych powikłań cukrzycy
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem afliberceptu lub ranibizumabu lub brolicizumabu lub farycymabu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</li> <li>OCT (optyczna koherentna tomografia),</li> <li>opcjonalnie - fotografia dna oka,</li> <li>opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia angiografia indocyjaninowa).</li> </ol> <p>Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzyskanie poprawy,</li> <li>- stabilizację choroby,</li> <li>- progresję choroby.</li> </ul> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wynki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>	<p>1) Badania przeprowadzane przed każdym podaniem (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</li> <li>OCT (optyczna koherentna tomografia),</li> <li>opcjonalnie - fotografia dna oka,</li> <li>opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa);</li> </ol> <p>2) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzyskanie poprawy,</li> <li>- stabilizację choroby,</li> <li>- progresję choroby.</li> </ul> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>

Źródło: ChPL Vabysmo, Zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Vabysmo)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2022 r.. (UE)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)</li> <li>• zaburzenie widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs);</li> <li>• lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</li> </ul>

Źródła: ChPL Vabysmo, strona EMA (dostęp: 02.05.2023 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii



Produkt leczniczy Vabysmo (farycymab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708: <span style="background-color: yellow;">XXXXXXXXXX</span>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie

Grupa limitowa	Objęcie refundacją leku Vabysmo (farycymab) odbywałoby się w ramach utworzenia nowej grupy limitowej.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• </li> </ul>

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Vabysmo (farycymab) w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, w ramach którego miałby być dostępny w dwóch wskazaniach: w leczeniu wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) oraz w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME). Byłaby to kolejna opcja terapeutyczna, którą można zastosować u pacjentów z AMD lub DME.

Zgodnie z ChPL Vabysmo wskazanie zarejestrowane dla FAR obejmuje wskazania aktualnie wnioskowane.

Produkt leczniczy Vabysmo (farycymab) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:

- H.35.3 (starce zwyrodnienie plamki (zanikowe) (wysiękowe),
- H36.0 (retinopatia cukrzycowa: cukrzycowy obrzęk plamki)

### AMD

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) to choroba dotycząca bezpośrednio centralnej części siatkówki – plamki. Plamka siatkówki odpowiada za ostrość wzroku i związane z tym funkcje takie, jak zdolność czytania. AMD charakteryzuje się powstawaniem twardych i miękkich druz w plamce siatkówki, postępującą degeneracją fotoreceptorów i innych otaczających tkanek, podsiatkówkowymi wylewami krwi oraz odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Postępujące AMD powoduje stopniową, trwałą utratę widzenia centralnego. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania na AMD.

Choroba w początkowym stadium powoduje pogorszenie widzenia z bliskich odległości. Pacjenci zaczynają mieć problemy z czytaniem lub pisanem. Czasami objawem jest pojawienie się w polu widzenia czarnej plamy lub widzenie przedmiotów w ich nienaturalnej wielkości. Choroba dotyczy z reguły obu oczu. Stopień zaawansowania zmian może się różnić w zależności od oka. Jest to schorzenie wieloczynnikowe, na które wpływ mają: starzenie się, środowiskowe czynniki ryzyka oraz podatność genetyczna. W patogenezie AMD istotne są: przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, odkładanie lipidów oraz zaburzone utrzymywanie macierzy zewnątrzkomórkowej.

### DME

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) może pojawić się w postaci proliferacyjnej i nie-proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. Powoduje pogorszenie widzenia przez obrzęk plamki żółtej, która odpowiada za ostrość wzroku. W obrazie klinicznym DME widoczne jest pogrubienie siatkówki z twardym wysiękiem lub bez w obrębie średnicy centrum plamki żółtej. Czynnikiem zwiększającym zachorowalność są: czas trwania cukrzycy, jej rodzaj, brak



regulacji glikemii, powikłania związane z cukrzycą oraz stopień zaawansowania retinopatii. DME częściej pojawia się u chorych na cukrzycę typu 2.

Kluczową rolę w rozwoju DME odgrywa podwyższony poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w ciele szklistym i siatkówce. Taki stan obserwowany jest u pacjentów z retinopatią cukrzycową. VEGF powoduje przerwanie bariery krew-siatkówka i prowadzi do gromadzenia się płynu w płamce żółtej. Do wycieku może dojść z naczyń włosowatych lub mikro tętniaków. VEGF wydzielany jest przez komórki REC (komórki śródbłonna siatkówki ang. retinal endothelial cells), perycyty i komórki nabłonka barwnikowego. Dysfunkcja REC ma więc znaczenie w rozwoju DME.

Źródło: Szczeklik 2021, mp.pl, Lang 2012, Fleckenstein 2021, Łądkowska 2020

## Epidemiologia

### AMD

Choroby siatkówki i naczyniówki stanowią drugą najczęstszą przyczynę hospitalizacji z powodów okulistycznych w Polsce. Z kolei AMD jest trzecią najczęściej występującą przyczyną hospitalizacji z powodów okulistycznych. W 2019 roku zostało zarejestrowane 2 3677 przyjęć do szpitala z tego powodu. Ponad połowę z pacjentów stanowiły kobiety (58,3%) i prawie wszyscy pacjenci (90%) byli w wieku powyżej 60 r.ż. Częstość występowania AMD zwiększa się, szczególnie w krajach rozwiniętych ze względu na starzenie się populacji oraz czynniki związane ze stylem życia takie, jak palenie tytoniu oraz dieta uboga w przeciwutleniacze. W Polsce liczba chorych na AMD może się zwiększać ze względu na sytuację socjalno-ekonomiczną. Czynniki sprzyjające rozwojowi AMD to m. in.: zaawansowany wiek, współistniejące choroby (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), kolor tęczówki (częściej u osób z jasną tęczówką), rasa (częściej u rasy białej), płeć (częściej u kobiet) oraz przewlekła ekspozycja na światło widzialne.

### DME

Retinopatia występuje u ok. 20% chorych na cukrzycę. Natomiast DME pojawia się u ok. 60% chorych po 30 latach trwania cukrzycy typu 2. W cukrzycy typu 1 DME występuje u ok. 20% chorych. W Europie częstość występowania DME szacuje się na 5,4%.

Źródło: Szczeklik 2021, viamedica.pl, Kamińska 2023, Raport IOZ 2016

## Klasyfikacja

AMD występuje w dwóch postaciach:

- suchej (występuje częściej i pojawia się u 85-90% pacjentów), która charakteryzuje się powstawaniem druzów z czasem zajmujących coraz większe powierzchnie plamki, poprzez degenerację komórek nabłonka barwnikowego siatkówki i obumieranie fotoreceptorów. Postęp choroby jest powolny, a pogorszenie ostrości wzroku następuje stopniowo.
- wysiękowej (neowaskularnej, nAMD) (występuje rzadziej i pojawia się u 10-15% pacjentów), w której dochodzi do patologicznej przepuszczalności naczyń i nawrotowych wylewów krwi z naczyń włosowatych błony naczyniowej oka. Zazwyczaj nAMD ma ciężki przebieg, pogorszenie wzroku następuje szybko. Standardową metodą klasyfikacji tej postaci jest badanie OCT optyczna koherentna tomografia dna) oka.

Postać sucha i wysiękowa różnią się od siebie pod względem rozpowszechnienia, objawów klinicznych, szybkości wystąpienia oraz leczenia.

DME zaliczane jest do zmian w obrębie plamki siatkówki, nazywane jest makulopatią. Makulopatię. Dzieli się na postać:

- łagodną – zmiany znajdują się z dala od centrum plamki,
- umiarkowaną i ciężką – zmiany w centrum plamki.

DME dzieli się również ze względu na zmiany grubości siatkówki i ilość wysięków na:

- brak DME – niewidoczne jest pogrubienie siatkówki ani wysięki twarde w polu plamki,
- obecny DME – siatkówka pogrubiona lub wysięki twarde obecne w tylnym biegunie,
- łagodna postać – siatkówka pogrubiona lub wysięki twarde obecne w tylnym biegunie poza centralnym polem plamkowym,
- umiarkowana postać – siatkówka pogrubiona lub wysięki twarde obecne w obrębie centralnego pola plamkowego (bez zajęcia centrum plamki),

- ciężka postać – siatkówka pogrubiona lub wysięki twarde zajmujące centrum plamki.

Klasyfikacja kliniczna DME:

1. Obrzęk siatkówki do 500 um od centrum dołeczka,
2. Wysięki twarde w odległości mniejszej niż 500 um od dołeczka ze zgrubieniem siatkówki (może być poza 500um),
3. Obrzęk stanowiący co najmniej 1 DD (średnia tarczy nerwu, ang. disc diameter). Rodzaje obrzęku:
  - ogniskowy – wywołany ogniskowymi zmianami naczyniowymi (szczególnie mikrołośniakami);
  - rozlany – wywołany przez uogólniony przeciek z mikrołośniaków i małych tętniczek w biegunie tylnym;
  - cystoidalny – związany z rozlanym obrzękiem;
  - mieszany – kombinacja 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 trąpcję szklistkowo-siatkówkową.

Źródło: Szczeklik 2021, wytyczne PTO 2014, wytyczne PTO 2021 OT.4351.25.2017,

### Rokowanie

AMD to główna przyczyna całkowitej utraty wzroku u osób po 60 r.ż. Choroba w stopniu zaawansowanym utrudnia codzienne czynności takie jak czytanie, pisanie, rozpoznawanie przedmiotów czy prowadzenie samochodu. Czas progresji w zaawansowanej AMD może wynosić od kilku tygodni do kilku lat. W przypadku postaci mokrej rokowanie jest gorsze niż w postaci suchej. Postać mokrą charakteryzują wylewy krwi z naczyń włosowatych. Wraz z kolejnym powtarzającym się wylewem krwi dochodzi do tworzenia się podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych utrudniających utlenianie fotoreceptorów, co prowadzi do ich uszkodzenia i ślepoty.

Makulopatia (w tym DME) to główna przyczyna utraty wzroku u osób z cukrzycą typu 2. DME może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia pacjentów. W zależności od stopnia zaawansowania powoduje pogorszenie widzenia, a w najgorszym przypadku jego utratę.

Źródło: Szczeklik 2021, Raport IOZ 2016, instytutoka.pl

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczebności populacji z AMD i DME oszacowane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

**Tabela 4. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych**

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Pacjenci powyżej 45 roku życia z aktywną (pierwotną lub wtórną), klasyczną, ukrytą lub mieszaną neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)			
Obecna liczba chorych w Polsce	„150 tyś 37 tyś. leczonych w programie”	„60 000”	„130-140 tys. Do 270 tys.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„15 tyś.”	„5 000-10 000”	„około 20 tys.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 30% II rok – 40%”	„I rok 60% II rok 60%”	„I rok 30% II rok 40%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Szacunki własne i dane z PLP”	„Szacunek na podstawie programu lekowego”	„Szmurło D, Fundament T, Kopeć G, Brzyski D, Władysiuk M, Łanda K. (2012) Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce.

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
			<p>Podejście systemowe. Najważniejsze problemy związane z dostępem do świadczeń okulistycznych. CEESTAHC.</p> <p>Partyka O, Wysocki MJ. (2015) Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyczna w Polsce. Przegląd epidemiologiczny 69: 905-908.</p> <p>Samoliński B. (red), Gierczyński J (red). (2015) Okulistyka i choroby siatkówki. W aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się. Fundacja na Rzecz Zdrowego Starzenia się Dostęp: <a href="https://fpbb.pl/user_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport_okulistyka_i_choroby_si_atk%C3%B3wki.pdf">https://fpbb.pl/user_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport_okulistyka_i_choroby_si_atk%C3%B3wki.pdf</a></p>
Pacjenci powyżej 18 roku życia z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki w przebiegu cukrzycy (DME) (postać gąbczasta, torbielowata lub surowicza)			
Obecna liczba chorych w Polsce	„7 tys. leczonych w programie”	„50 000”	„50 do 60 tys.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<p>„297/ rok (wydaje się jednak, że liczba pacjentów chorych na DM może być niedoszacowana – w niektórych źródłach jest ich około 3,5 mln). W przypadku przyjęcia założenia, że około 40% jest niezdiagnozowana zachorowalność roczna wzrosnie nawet o 40%.</p> <p>1. Zachorowalność roczna DM – 2,5% x 2,5 mln DM = 62,5 tys. 2. Liczba nowych przypadków DME - 2,5% x 62,5 tys. = 1,6 tys. 3. Liczba nowych przypadków CSDME- 39% x 1,6 tys. = 624 4. Liczba nowych przypadków ciDME – 68% x 624 = 424 5. Liczba przypadków nowych przypadków (BCVA 0,3-0,8) – 70% x 424 = 297”</p>	„3 000-5 000”	„624”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 30 % II rok – 40%”	„I rok 70% II rok 10%”	„I rok 40% II rok 50%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Szacunki własne i dane z PLP”	„Szacunek na podstawie programu lekowego”	„Raport nr: OT.4221.41.2021”

W tabelach poniżej, w oparciu o dane NFZ, przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: H.35.5 i H36.0 (wraz z rozszerzeniami) w latach 2014-2022 (dla 2022 r. dane dostępne były do końca pierwszego półrocza), a także liczbę pacjentów z AMD i DME leczonych w ramach programu lekowego.

**Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ**

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów								
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: 35.3	162 768	184 084	202 891	218 240	233 798	251 784	225 958	268 235	204 249
ICD-10: 36.0	52 387	54 246	51 328	51 485	50 895	51 145	42 167	44 408	33 332

**Tabela 6. Liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego na podstawie danych NFZ**

Program lekowy		Liczba niepowtarzających się pacjentów							
		2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
B.70	ICD-10: 35.3	2 569	11 816	16 118	20 267	24 766	27 787	30 016	29 527
B.120 / B70*	ICD-10: 36.0	-	-	-	-	-	-	467	3 209
	ICD-10: 35.3	2	15	17	9	5	6	8	23

\* Pierwotnie obowiązywały osobne programy lekowe dot. leczenia nAMD i DME: B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3) i B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”. Natomiast od lipca 2022 r. zostały one połączone w jeden program lekowy B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”.

## 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>),
- American Academy of Ophthalmology ([www.aao.org](http://www.aao.org)),
- American Optometric Association ([www.aoa.org](http://www.aoa.org)),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>), BRAK
- National Institute for health and Care Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk));
- The European Society of Retina Specialists (<https://www.euretina.org>)
- American Diabetes Association (<https://www.diabetes.org/>)
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://www.ptdiab.pl/>),
- International Diabetes Federation (<https://www.idf.org>)
- Optometry Australia (<https://www.optometry.org.au/>)
- TripDataBase ([www.tripdatabase.com/](http://www.tripdatabase.com/))

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.04.2023 r. Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dla postępowania w nAMD (PTO 2020, EURETINA 2014, NICE 2018, AAO 2019, OA 2019) oraz 5 wytycznych dotyczących leczenia DME (PTO 2017, PTD 2022, EURETINA 2018, IDF 2019, AAO 2022). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<b>nAMD</b>
<b>PTO 2020 (Polska)</b>	<p><b>Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem</b></p> <p>Metody leczenia wysiękowego AMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie preparatami anti-VEGF – podawanie doszklistkowe               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ranibizumab (Lucentis),</li> <li>2. Aflibercept (Eylea),</li> <li>3. Brolucizumab (Beovu),</li> </ol> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Bewacyzumab (Avastin).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem verteporfiny (Visudyne) – ograniczona dostępność, ze względu na szersze zastosowanie preparatów anti-VEGF.</li> <li>• Fotokoagulacja laserowa – w większości przypadków nieuzasadniona ze względu na niższą skuteczność niż preparaty anti-VEGF. Jej zastosowanie ma miejsce w przypadkach dla małych błon CNV oddalonych od dołka.</li> <li>• Radioterapia i zabiegi chirurgiczne – ograniczone wskazania i skuteczność.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<p><b>EURETINA 2014 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w AMD</b></p> <p>Rekomendowane strategie terapeutyczne w leczeniu nAMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia inh bitorami VEGF (zalecana) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pegaptanib (Macugen) – został zatwierdzony do leczenia wszystkich typów wysiękowej postaci AMD, obecnie wykazuje gorszą skuteczność niż dostępne terapie VEGF, dlatego nie jest zalecany (I),</li> <li>○ Ran bizumab – dopuszczona dawka to 0,5 mg, podawana co miesiąc w postaci iniekcji doszkliskowych (II),</li> <li>○ Bewacyzumab – wykazuje podobną efektywność jak w przypadku ranibizumabu (I),</li> <li>○ Afl bercept – rekomendowana dawka do 2 mg w postaci comiesięcznej iniekcji doszkliskowej (I)</li> </ul> </li> <li>• Pozostałe możliwe terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fotokoagulacja,</li> <li>○ Terapia fotodynamiczna (I)</li> <li>○ Leczenie radiacyjne,</li> <li>○ Leczenie chirurgiczne w AMD z krwotokami (II- III)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: wskazano bez definicji poziomu i siły rekomendacji</i></p>
<p><b>NICE 2018 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące AMD</b></p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie inhibitorami VEGF – nie wykazano znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy różnymi terapiami anti-VEGF <ul style="list-style-type: none"> <li>○ afl bercept – jest rekomendowany jako opcja leczenia tylko, gdy zalecenia są zgodne z zaleceniami dla ran bizumabu,</li> <li>○ bewacyzumab,</li> <li>○ ran bizumab,</li> <li>○ nie zaleca się stosowania pegaptanibu,</li> </ul> </li> <li>• Leczenie nefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie fotodynamiczne – stosowane w przypadku niemożliwości leczenia inhibitorami VEGF</li> <li>○ nie zaleca się łączenia terapii kortykosteroidami z inhibitorami VEGF</li> <li>○ laseroterapia (niezalecana w przypadku wczesnej postaci AMD)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<p><b>AAO 2019 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące nAMD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia inhibitorami VEGF wykazuje widoczny anatomiczny i wizualny wpływ w porównaniu z innymi terapiami. Leczenie anti-VEGF stało się terapią pierwszego rzutu w leczeniu i stabilizacji większości postaci nAMD. (<i>Poziom dowodów I+, dobra jakość, mocna rekomendacja</i>). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ afl bercept w dawce 2 mg (dawka zatwierdzona pod względem skuteczności i bezpieczeństwa) podawany w iniekcji doszkliskowej co 4 i co 8 tygodni po pierwszych trzech comiesięcznych dawkach nasycających;</li> <li>○ bezacyzumab podawany w postaci wstrzyknięcia doszkliskowego (1,25mg), stosowany off-label;</li> <li>○ ran bizumab podawany w postaci wstrzyknięcia doszkliskowego (0,5mg) we wszystkich postaciach wysiękowej AMD,</li> <li>○ Brolicizumab- zatwierdzony przez FDA w 2019, na podstawie badań klinicznych wykazuje lepsze efekty w redukcji CST niż aflibercept</li> <li>○ pegaptanib sodu- pierwszy preparat stosowany w leczeniu nAMD. Zatwierdzony przez FDA do leczenia wszystkich postaci nAMD z zalecaną dawką 0,3 mg wstrzykiwaną co 6 tygodni do ciała szklistego. Obecnie rzadko stosowany w praktyce klinicznej ze względu na pojawienie się wyżej wymienionych preparatów anti-VEGF (aflibercept, bewacyzumab, ranibizumab) wykazujących lepszą skuteczność w poprawie VA u chorych,</li> <li>○ terapia fotodynamiczna (PTD) z werteporfina i fotokoagulacja laserowa- zatwierdzone terapie w leczeniu zmian poddołkowych nAMD; stosowane rzadziej niż anti-VEGF</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziomy i siła rekomendacji:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>I+ - Rekomendacje oparte na dobrze skonstruowanych meta analizach. Przeglądach systematycznych badań RCT lub badań RCT z niskim ryzykiem błędu</i>
<b>OA 2019 (Australia)</b>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i postępowania w AMD</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu wysiękowej postaci AMD stosuje się inhibitory VEGF: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ran bizumab (Lucentis),</li> <li>○ afl bercept (Eylea),</li> <li>○ bewacyzumab (Avastin), stosowany off-label.</li> </ul> </li> </ul> <p>Wybór zależy od częstości leczenia i kosztów, ponieważ wszystkie wymienione terapie mają podobną skuteczność. Fotokoagulacja laserowa jest stosowana rzadko – w przypadku gdy zmiana znajduje się w określonym miejscu i poza dołkiem plamki.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<b>DME</b>	
<b>PTD 2022 (Polska)</b>	<p><b><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzyce</u></b></p> <p><u>Cukrzycowy obrzęk plamki</u></p> <p>W cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aflibercept,</li> <li>• ranibizumab,</li> <li>• bewacyzumab – stosowany off-label (skuteczność u pacjentów ze znacznym pogorszeniem wzroku jest niższa),</li> <li>• opcjonalnie: laseroterapia.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<b>PTO 2017 (Polska)</b>	<p><b><u>Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki</u></b></p> <p>Aktualne metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyń, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy plamki;</li> <li>• Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia;</li> <li>• Podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF);</li> <li>• Terapia złożona.</li> </ul> <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 bevacizumab (stosowany off-label).</p> <p>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 wymienionymi metodami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowy DME: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W odległości większej niż 500 µm od centrum dołka: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fotokoagulacja laserem</li> <li>2. Terapia doszkliskowa anti-VEGF (przy przeciwwskazaniach do laseroterapii)</li> </ol> </li> <li>○ W odległości mniejszej niż 500 µm od centrum dołka: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF</li> <li>2. Laser mikropulsowy (przy przeciwwskazaniach do anti-VEGF)</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>• Miejscowy DMEz zajęciem dołka: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF</li> <li>2. Laser mikropulsowy (przy przeciwwskazaniach do anti-VEGF)</li> <li>3. Kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do 1 i 2): deksametazon (Ozurdex) – jednorazowo podany implant do komory ciała szklistego, octan triamcynolonu (Kenalog, 4 mg) – co 3 miesiące iniekcja doszkliskowa, aceton fluocynolonu (Retisert 0,59mg, Iluvien 0,2 mg) – w postaci implantu doszkliskowego</li> </ol> </li> <li>• Obrzęk z trącją szkliskowo-plamkową lub błona nasiatkówkowa: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wirektomia tylna</li> </ol> </li> </ul> <p>Leczenie DME za pomocą preparatów anti-VEGF przebiega w 2 etapach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. leczenie nasycające – polega na podaniu 3-5 iniekcji doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afl berceptu w odstępach miesięcznych.</li> <li>2. leczenie podtrzymujące – podanie doszkliskowe substancji anti-VEGF w określonej dawce (ranibizumab 0,5 mg lub aflibercept 2 mg) raz na 8-10 tygodni.</li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i>
<b>EURETINA 2018</b> <b>(Europa)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w DME</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia – stanowiła standardową metodę leczenia DME przed pojawieniem się terapii w postaci iniekcji dożłazkowych. Efektywność leczenia ogniskowego laserem zależy od okluzji przepuszczalnych naczyń krwionośnych. Zalecana jest do zmian umiejscowionych w promieniu 2 średnic krążka od plamki żółtej.</li> <li>• Terapia inh bitorami VEGF: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bewacyzumab,</li> <li>○ ran bizumab,</li> <li>○ afl bercept,</li> </ul> </li> <li>• Leczenie sterydami <ul style="list-style-type: none"> <li>○ triacynolon</li> <li>○ deksametazon</li> <li>○ octan fluocinolonu</li> </ul> </li> <li>• Leczenie chirurgiczne – wrektomia (jako pozostała możliwość)</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<b>IDF 2019</b> <b>(światowe)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w DME</b></p> <p>Ogniskowa lub wielogniskowa postać DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fotokoagulacja laserowa w przypadkach gdy <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ angiografia wykazała obecność wysięków</li> <li>▪ wykryto kilka widocznych punktów wysiękowych i są one umiejscowione w odległości &gt; 500 µm od środka plamki</li> <li>▪ pacjent nie był wcześniej poddany laseroterapii z negatywną skutecznością</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Rozproszona postać DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monoterapia dożłazkowymi inhibitorami VEGF: (lub kortykosteroidami – jeżeli są p-wskazania do terapii anti-VEGF)</li> <li>○ terapia mieszana – fotokoagulacja laserowa oraz terapia dożłazkowa VEGF (szerokie zastosowanie, zmniejszona liczba iniekcji)</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci, u których leczenie anti-VEGF jest nieskuteczne (druga linia leczenia) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ konwencjonalna fotokoagulacja laserowa</li> <li>○ kortykosteroidy (acetonid triamcynolonu, deksametazon, acetonid fluocinolonu)- są preferowaną opcją leczenia u pacjentów leczonych w przeszłości z przyczyn sercowo-naczyniowych, u pacjentów dla których comiesięczne wizyty stanowią utrudnienie, u pacjentów z pseudofakcją</li> </ul> </li> </ul> <p>Iniekcje do ciała szklistego stanowią preferowaną strategię leczenia DME, jako alternatywa dla fotokoagulacji laserowej. Obejmują podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapii anti-VEGF (terapia I rzutu): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ran bizumab – poprawa długoterminowa wyników widzenia, niski koszt</li> <li>○ bewacyzumab – zapewnia lepsze wyniki poprawy widzenia u pacjentów z ostrością wzroku 20/50 lub gorszą</li> <li>○ afl bercept</li> </ul> </li> <li>• Kortykosteroidy/wkładki do ciała szklistego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acetonid triamcynolonu,</li> <li>○ deksametazon,</li> <li>○ acetonid fluocynolonu.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ponadto, w leczeniu DME można zastosować terapię łączoną (obejmującą np. terapię anti-VEGF i laseroterapię, terapię łączącą sterydoterapię i anti-VEGF) oraz leczenie chirurgiczne.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<b>AAO 2022</b> <b>(USA)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące DME</b></p> <p>Rekomendacje podano w zależności od stopnia nasilenia retinopatii cukrzycowej.</p> <p>W zależności od stopnia nasilenia rekomendowane są (III):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia siatkówki (fotokoagulacja siatkówki): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdecydowanie rekomendowana w wysokim ryzyku proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej,</li> <li>○ częściowo rekomendowana w niezbyt wysokim ryzyku proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej i w ciężkiej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej,</li> <li>○ brak rekomendacji w lekkiej i umiarkowanej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia siatkówki (fotokoagulacja ogniskowa):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ częściowo rekomendowana w nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej umiejscowionym poza centrum plamki w postaciach DME: łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej oraz w wysokim i niezbyt wysokim ryzyku proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (w tych dwóch przypadkach rekomendacja obejmuje również DME w centrum plamki)</li> <li>○ brak rekomendacji/rzadko rekomendowane: w pozostałych postaciach</li> </ul> </li> <li>• Terapia lekami anti-VEGF:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zazwyczaj rekomendowana w: łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej o umiejscowieniu centralnym DME, w niezbyt wysokim i wysokim ryzyku proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej o umiejscowieniu centralnym w DME</li> <li>○ częściowo rekomendowana w ciężkiej postaci nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej umiejscowionej poza centrum plamki DME oraz niezbyt wysokim i wysokim ryzyku proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej umiejscowionej poza centrum plamki DME</li> <li>○ brak rekomendacji/rzadko rekomendowana w pozostałych postaciach</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>III – badania nieanalityczne: np. opisy przypadków</i></p>

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych leczeniem I rzutu są preparaty anti-VEGF. Najczęściej wymieniane to: aflibercept, ranibizumab, brolicizumab oraz bewacyzumab. Pozostałe możliwości leczenia (rzadziej stosowane) to fotokoagulacja laserowa lub terapia fotodynamiczna z/bez werteporfiną. W odnalezionych rekomendacjach brak jest doniesień na temat stosowania farycymabu w leczeniu nAMD oraz DME.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
<b>Aktualnie stosowane w Polsce technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacyzumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: AMD: 0%, DME: 64%;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: AMD: 0%, DME: 64%;</li> </ul> </li> <li>• ran bizumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: AMD: 13%, DME: 2,5%;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: AMD: 5%, DME: 1%;</li> </ul> </li> <li>• afl becept               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: AMD: 72%, DME: 27%;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: AMD: 40%, DME: 12%;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Program lekowy AMD”               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 70% AMD;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: „jak dotąd”</li> </ul> </li> <li>• „Program lekowy DME”               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 40% DME</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: „jak dotąd”</li> </ul> </li> <li>• „B84”               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 30% AMD, 60% DME</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: „jak dotąd”</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bevacizumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 40-50%;</li> </ul> </li> <li>• ranibizumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 10-15%;</li> </ul> </li> <li>• aflibercept               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 35-40%;</li> </ul> </li> <li>• bromolizumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: nie wskazano;</li> </ul> </li> <li>• farycymab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „10 ośrodków komercyjnie”.</li> </ul> </li> </ul> <p>Odsetek pacjentów stosujących ww. technologie w przypadku objęcia refundacją FAR: nie wskazano.</p>



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dexametazon (Ozurdex)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: AMD: 0%, DME: 5%;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: AMD: 0%, DME: 10%;</li> </ul> </li> <li>• brolocizumab               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek pacjentów aktualnie stosujących: AMD: 13%, DME: 0%;</li> <li>○ odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją FAR: AMD: 8%, DME: 5%.</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Technologia najtańsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacizumab</li> <li>• ran bizumab</li> <li>• dexametazon (Ozurdex)</li> <li>• brolocizumab</li> </ul>	„B84”	„bevacizumab”
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• afl becept</li> <li>• dexametazon (Ozurdex)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Program lekowy AMD”</li> <li>• „Program lekowy DME”</li> </ul>	nie wskazano
<b>Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacizumab: „Zapisy programu gwarantują pozycję na rynku”;</li> <li>• ran bizumab: „Lek podawany często obecnie lekarze preferują leki, w których można wydłużyć odstępy między podaniami”</li> <li>• afl becept: „Najskuteczniejszy lek w tej chwili w leczeniu – główna konkurencja dla Vabysmo z przewagą dla Vabysmo – większy odsetek pacjentów w okresami podań co 4 miesiące.”</li> <li>• dexametazon (Ozurdex): „Po wprowadzeniu Vabysmo i zmian w PL<sup>1</sup> dobry lek umożliwiający prowadzenie pacjenta z długimi odstępami między podaniami leku”</li> <li>• brolocizumab: „Odsetek powikłań w postaci zapalenia błony naczyniowej 1,3%. Pozycja leku będzie malała ze względu na dostępność leków o większym bezpieczeństwie – Vabysmo i dexametazon”.</li> </ul>	B84: „Pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia do programów”	„Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki – prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa z dnia 30.03.2021 r. Własne oszacowania kosztów”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie

<sup>1</sup> W Agencji oceniana była zasadność wprowadzenia zmiany kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania produktu leczniczego Ozurdex (dexametazon) w części B programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, tj. w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) – raport AOTMiT OT.422.1.29.2023

finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” są:

- w leczeniu nAMD: aflibercept, ranibizumab i brolicyzumab;
- w leczeniu DME: aflibercept, bewacyzumab, deksametazon w postaci implantu oraz ranibizumab.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” aktualnie refundowane są:

- w leczeniu nAMD (ICD-10: H35.3): aflibercept, ranibizumab oraz brolicyzumab, a także u pojedynczych pacjentów: bewacyzumab, ludzka immunoglobulina, obinutuzumab, mepolizumab i adalimumab;
- w leczeniu DME (ICD-10: H36.0): aflibercept, ranibizumab, deksametazon i bewacyzumab.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Leki refundowane w Polsce w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” na podstawie danych NFZ**

Populacja		Liczba niepowtarzających się pacjentów							
		2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
ICD-10: H35.3	aflibercept	2 485	10 440	13 262	15 944	18 929	21 760	24 036	22 911
	ranibizumab	84	1 545	4 026	5 823	7 560	7 944	7 734	6 070
	bewacyzumab	-	-	-	-	-	-	13	53
	ludzka immunoglobulina	-	-	-	-	-	-	1	-
	brolicyzumab	-	-	-	-	-	-	326	3 066
	obinutuzumab	-	-	-	-	-	-	1	-
	mepolizumab	-	-	-	-	-	1	-	-
	adalimumab	-	-	-	-	-	-	-	1
ICD-10: H36.0	aflibercept	-	-	-	-	-	-	6	325
	bewacyzumab	-	-	-	-	-	-	461	3 113
	deksametazon	-	-	-	-	-	-	-	24
	ranibizumab	-	-	-	-	-	-	-	17

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>AMD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aflibercept,</li> <li>• ranibizumab,</li> <li>• brolicyzumab</li> </ul> <p><b>DME:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aflibercept,</li> <li>• ranibizumab</li> </ul>	<p><b>AMD</b></p> <p>„Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu nAMD obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki finansowane w ramach Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0), część A. Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem płamki związanym z wiekiem (AMD) – aflibercept, ranibizumab, brolicyzumab;</li> <li>• leczenie werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej;</li> <li>• fotokoagulację laserową;</li> </ul> <p>Bewacyzumab nie jest obecnie objęty finansowaniem we wskazaniu nAMD. Z kolei pegaptanib nie jest dopuszczony od obrotu na terenie Unii Europejskiej.</p> <p>Pozostałe opcje terapeutyczne wskazane przez wytyczne obejmują terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny, którą zaleca się w przypadku, gdy niemożliwe jest wykonanie iniekcji doszklistkowej oraz fotokoagulację laserową, której stosowanie nie jest jednak uzasadnione ze względu na znacznie niższą skuteczność w porównaniu do leczenia terapią z wykorzystaniem anty-VEGF. W związku z powyższym terapie te stanowią kolejną po anty-VEGF linię terapii i tym samym nie stanowią komparatora dla farycymabu.</p> <p>Na podstawie przedstawionych informacji stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest niewielka. W przypadku chorych na wysiękową postać zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem w pierwszej linii terapii zaleca się zastosowanie leków anty-VEGF do ciała szklistego. Są to obecnie podstawowe leki podawane w przypadku nAMD, wykazujące najwyższą skuteczność.</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wskazane leki są aktualnie stosowane i refundowane w ocenianym wskazaniu. Będą zastępowane przez ocenianą technologię.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>W związku z powyższym, komparatorami dla farycymabu w zdefiniowanej populacji docelowej, tj. u chorych na nAMD, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki anty-VEGF finansowane w ramach Programu lekowego B.70:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ranibizumab;</li> <li>• aflibercept;</li> <li>• brolucizumab.”</li> </ul> <p><b>DME</b></p> <p>„Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu DME obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki finansowane w ramach Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0), część B. Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) – aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab i deksametazon;</li> <li>• kortykosteroidy podawane dożylnie (acetonid triamcynolonu, fluocynolon) finansowane w ramach procedury 14.769: Iniekcja dożylna innego leku oraz 14.763: Iniekcja dożylna sterydów;</li> <li>• zabiegi takie jak laseroterapia i witrektomia.</li> </ul> <p>W ramach programu lekowego finansowane są obecnie 4 leki – AFL, RAN, BEW i DEX. Przy wyborze potencjalnego komparatora należy jednak zwrócić szczególną uwagę na zapisy zawarte w części B. Zgodnie z tymi zapisami wszyscy chorzy włączeni do programu lekowego, zarówno pierwszorazowi jak i leczeni wcześniej nieskutecznie, terapię rozpoczynają od otrzymania 5 dawek BEW. Co więcej kryteria kwalifikacji wyraźnie wskazują, że jeżeli po 5 dawkach BEW wartość HbA1c &gt;9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia wartości HbA1c ≤ 9% kiedy to można zmienić lek. W praktyce oznacza to, że schemat leczenia chorych na DME w ramach programu obejmuje wstępne leczenie BEW, po którym następuje zmiana leczenia na AFL, RAN lub DEX. Należy zaznaczyć, że farycymab będzie stosowany w programie lekowym wg tych samych kryteriów, tj. jeżeli po 5 dawkach BEW HbA1c osiągnie wartość ≤ 9% możliwe będzie zmiana z BEW na FAR. W związku z powyższym BEW nie stanowi komparatora dla FAR w populacji chorych na DME.</p> <p>Z kolei w przypadku implantu zawierającego deksametazon, program lekowy nie pozycjonuje go w schemacie leczenia ze względu na populację – DEX mógłby zostać zastosowany po 5 dawkach BEW jak i po otrzymaniu schematu BEW→AFL/RAN/FAR. Jednakże zapisy w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex wyraźnie wskazują miejsce implantu z DEX w schemacie leczenia chorych na DME. Zgodnie z zapisami ChPL implant z DEX jest wskazany do stosowania w populacji chorych na DME z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Oznacza to, że u chorych z niedostateczną odpowiedzią DEX stosowany będzie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami VEGF, w tym FAR, natomiast u chorych, którzy nie mogą poddać się leczeniu innemu niż leczenie kortykosteroidami, nie można zastosować FAR. Powyższe uzasadnienie znajduje potwierdzenie w wytycznych klinicznych, które również wskazują, że leczenie implantem DEX zaleca się w przypadku niepowodzenia leczenia anty-VEGF lub w przypadku, gdy nie można takiego leczenia zastosować. W związku z powyższym implant z deksametazonem nie stanowi komparatora dla farycymabu, gdyż stosowany jest w innej linii leczenia lub w populacji, która nie może otrzymać leczenia anty-VEGF. Warto również zwrócić uwagę, że AFL, RAN i DEX w leczeniu DME były refundowane w Polsce od lipca 2021 roku w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” i mimo to, zgodnie z wynikami badania OPH DEX był stosowany jedynie u ok. 2% populacji.</p> <p>Kortykosteroidy podawane w iniekcji dożylnie takie jak triamcynolon i fluocynolon również nie stanowią komparatora dla farycymabu. Podobnie jak implant z DEX terapie te zaleca się u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia anty-VEGF oraz w przypadku niepowodzenia leczenia anty-VEGF. Z kolei zabiegi obejmujące laseroterapię i witrektomię stosuje się jedynie w uzasadnionych przypadkach m.in. przy krwotokach do ciała szklistego, które nie wchłaniają się pomimo zastosowania innych metod leczenia lub w celu usunięcia produktów końcowych zaawansowanej glikacji, zazwyczaj w kolejnych liniach terapii (np. w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie anty-VEGF).</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w styczniu 2023 roku ocenie Agencji podlegał wniosek refundacyjny dotyczący produktu leczniczego Beovu (brolucizumab) w leczeniu chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”. Produkt leczniczy Beovu (brolucizumab) otrzymał negatywną rekomendację we wskazaniu DME [RP Beovu 2023]. Co więcej, BRO aktualnie nie jest oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 maja 2023 r., brolucizumab, nie będzie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu DME. W związku z powyższym brolucizumab nie stanowi komparatora dla farycymabu we wskazaniu DME.</p> <p>W związku z powyższym, potencjalnymi komparatorami dla farycymabu w zdefiniowanej populacji docelowej tj. u chorych na DME, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki anty-VEGF, finansowane w ramach Programu lekowego B.70:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ranibizumab;</li> </ul>	

---

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<ul style="list-style-type: none"><li>• aflibercept.”</li></ul>	

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku „Vabysmo (farycymab) stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0)”.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci chorzy na: <ul style="list-style-type: none"> <li>neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD)</li> <li>zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)</li> </ul>	Pacjenci z innymi wskazaniami niż w kryteriach włączenia, m. in.: chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka, chorzy z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, dzieci.	Brak uwag.
Interwencja	Lek Vabysmo (farycymab) w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań. <u>nAMD</u> Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby. Leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące). <u>DME</u> Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „treat-and-extend”.	Inne niż wymienione.	Brak uwag.
Komparatory	Inhibitory anty-VEGF finansowane w ramach programu lekowego B.70: <ul style="list-style-type: none"> <li>dla nAMD: aflibercept (AFL), ranibizumab (RAN) i brolicyzumab (BRO),</li> <li>dla DME: AFL, RAN</li> </ul>	Inne niż wymienione.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne dla obu populacji (DME i nAMD): <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);</li> <li>grubość siatkówki w polu centralnym (CST);</li> <li>ocena funkcjonowania i jakości życia;</li> <li>częstość dawkowania,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul> Punkty końcowe dla DME: <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena występowania cukrzycowego obrzęku plamki;</li> <li>obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF);</li> <li>ocena progresji retinopatii cukrzycowej w skali DRSS;</li> <li>czas do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia, podany jako wartości w skalach BCVA i CST;</li> </ul> Punkty końcowe dla nAMD:	Inne niż wymienione.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywność choroby;</li> <li>ocena neowaskularyzacji siatkówkowej.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);</li> <li>badania eksperymentalne z grupą kontrolną;</li> <li>badania obserwacyjnej z grupa kontrolną;</li> <li>badania jednoramienne;</li> <li>przeglądy systematyczne z/bez metaanaliz/y.</li> </ul> Charakterystyka włączanych badań: <ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne</li> <li>opisy przypadków</li> <li>opracowania pogładowe</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania z co najmniej 10 pacjentami</li> <li>publ kacje pełnotekstowe (włączano również abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki badań włączanych do analizy);</li> <li>publ kacje w języku polskim i angielskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publ kacje w języku innym niż polski lub angielski</li> <li>publ kacje nie publikowane w formie pełnego tekstu</li> </ul>	Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził rozbudowane wyszukiwanie dla baz dodatkowych oraz oddzielne wyszukiwanie dla opracowań wtórnych (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.1 oraz 3.5.2 AKL wnioskodawcy).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali główne bazy informacji medycznych: Medline (przez PubMed), Embase (przez Embase) oraz The Cochrane Library.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 21.04.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz, doboru wykorzystanych haseł, sposobu łączenia haseł oraz czułości.

Selekcji badań dokonywało dwóch niezależnych od siebie badaczy. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Poziom zgodności pomiędzy analitykami podczas selekcji tytułów i streszczeń wynosił 0,96 (współczynnik kappa), natomiast podczas wyboru pełnych tekstów wynosił 1 (współczynnik kappa). Selekcja oparta była na opracowanych kryteriach włączenia/wykluczenia zgodnych ze schematem PICOS.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 6.04.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 7 publikacji nieuwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy. W ramach przekazanych uzupełnień w sprawie minimalnych uzupełnień, wnioskodawca przedstawił uzasadnienia wykluczenia z przeglądu publikacji odnalezionych przez Analityków Agencji.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami (szczegóły dotyczące komparatorów w rozdz. 4.1.1 niniejszej AWA), w tym:

- 4 badania RCT dla populacji z wysiękową postacią nAMD:
  - badanie LUCERNE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem,
  - badanie AVENUE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z ranibizumabem,
  - badanie STAIRWAY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z ranibizumabem,



- badanie TENAYA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa farycymabu z afliberceptem,
- 3 badania RCT dla populacji z wysiękową postacią nAMD:
  - badanie YOSEMITE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo farycymabu z afliberceptem,
  - badanie RHINE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo farycymabu z afliberceptem,
  - badanie BOULEVARD, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo farycymabu z ranibizumabem.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 2 spełniające kryteria populacji i interwencji przeglądy systematyczne:

- Sarohia 2022 – przegląd systematyczny, w którym porównywano skuteczność terapii anty-VEGF stosowanych w różnych schematach dawkowania u chorych z DME obejmującym centrum plamki,
- Khan 2020 – przegląd systematyczny, w którym podsumowano informacje na temat VEGF, czynników angiopoetyny i angiopoetynopodobnych oraz kompleksu Ang-2-Tie-2 oraz przedstawiono dane dotyczące zastosowania i skuteczności badań klinicznych dla FAR.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>TENAYA</b> NCT03823287 (Heier 2022) <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (149 ośrodków w 15 krajach) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: non-inferiority;</li> <li>• okres obserwacji: 112 tygodni;</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FAR (6mg Q4W/ pacjenci z aktywną chorobą: Q8W);</li> <li>○ AFL (2mg/ Q8W).</li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 50</math> lat</li> <li>• CNV podsiatkówkowa lub nadsiatkówkowa nieleczone wcześniej;</li> <li>• Wysiękowa postać CNV potwierdzona w optycznej koherentnej tomografii (wie kości zmiany wynosząca 9 lub mniej powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);</li> <li>• Powierzchnia CNV zajmująca <math>\geq 50\%</math> całkowitej powierzchni wie kości zmiany w badaniu FFA;</li> <li>• BCVA o wartości 78-24 liter na tablicy ETDRS;</li> <li>• Parametry oka umożliwiające dobrą analizę jakości siatkówki (przejrzystość ośrodka wzorku oraz dobre rozszerzenie źrenic);</li> <li>• Aktywna postać CNV potwierdzona badaniem.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów: 671</u> FAR: 334 AFL 337	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w wartościach BCVA.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość dawkowania;</li> <li>• Zmiany strukturalne – zmiany w grubości CST, oraz zmiany w CNV;</li> <li>• Bezpieczeństwo;</li> <li>• Wyniki różnic przedstawione za pomocą skali NEI VFQ-25 (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire).</li> </ul>
<b>LUCERNE</b> NCT03823287 (Heier 2022) <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (122 ośrodki w 20 krajach) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: non-inferiority;</li> <li>• okres obserwacji: 112 tygodni;</li> <li>• interwencje:</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 50</math> lat;</li> <li>• CNV podsiatkówkowa lub nadsiatkówkowa nieleczone wcześniej;</li> <li>• Wysiękowa postać CNV potwierdzona w optycznej koherentnej tomografii (wielkość zmiany wynosząca 9 lub mniej powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w wartościach BCVA;</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość dawkowania;</li> <li>• Zmiany strukturalne – zmiany w grubości CST, oraz zmiany w CNV;</li> <li>• Bezpieczeństw;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FAR (6mg Q4W do maksymalnego odstępu pomiędzy dawkami Q16W);</li> <li>○ AFL (2mg/ Q8W).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Powierzchnia CNV zajmująca <math>\geq 50\%</math> całkowitej powierzchni wiekości zmiany w badaniu FFA;</li> <li>• BCVA o wartości 78-24 liter na tablicy ETDRS;</li> <li>• Parametry oka umożliwiające dobrą analizę jakości siatkówki (przejrzystość ośrodka wzorku oraz dobre rozszerzenie źrenic);</li> <li>• Aktywna postać CNV potwierdzona badaniem.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> FAR: 331 AFL 327</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki różnic przedstawione za pomocą skali NEI VFQ-25 (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire).</li> </ul>
<p><b>AVENUE</b> NCT02484690 (Sahni 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe (58) badanie II fazy, podwójnie zaślepione, z aktywnym komparatorem, z randomizacją w stosunku do 3:2:2:2:3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: superiority;</li> <li>• okres obserwacji: 36 tygodni;</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FAR Q4W (podawany doustnie): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ B: 1,5 mg;</li> <li>▪ C: 6mg;</li> <li>▪ D: 6 mg;</li> </ul> </li> <li>○ FAR + RAN (Q4W): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ E: RAN 0,5 mg + FAR 6 mg</li> </ul> </li> <li>○ RAN Q4W <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 0,5 mg;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 50</math> lat z neowaskularyzacją podsiatkówkową w przebiegu AMD bez poprzedniego leczenia;</li> <li>• Wynik BCVA w ilości od 73 do 24 liter ETDRS w pierwszym dniu badania;</li> <li>• Neowaskularyzacja podsiatkówkowa w różnym typie zmian;</li> <li>• Parametry oka umożliwiające dobrą analizę jakości siatkówki (przejrzystość ośrodka wzorku oraz dobre rozszerzenie źrenic).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neowaskularyzacja podsiatkówkowa w przebiegu innych chorób niż AMD;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 263</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 68;</li> <li>• B: 46;</li> <li>• C: 39;</li> <li>• D: 46;</li> <li>• E: 64.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w wartościach BCVA uzyskane w 36 tygodniu badania;</li> <li>• Zmiany w wartościach BCVA w 36 tygodniu badania u osób z niepełną odpowiedzią na leczenie anty-VEGF.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany strukturalne- zmiany w grubości CST (centralnego podpoła plamki);</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>STAIRWAY</b> NCT03038880 (Khanani 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe (25) badanie II fazy, podwójnie zaślepione, z aktywnym komparatorem, w grupach równoległych z randomizacją w stosunku 1:2:2;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: brak;</li> <li>• okres obserwacji: 52 tygodnie;</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RAN 0,5 mg Q4W;</li> <li>○ FAR 6mg Q12W;</li> <li>○ FAR 6 mg Q16W.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieleczona wcześniej CNV w przebiegu AMD;</li> <li>• Poddołkowa lub okołodołkowa z komponentem poddołkowym CNV zdiagnozowana za pomocą FFA lub w SD-OCT;</li> <li>• CNV w różnym typie zmian:</li> <li>• Wynik BCVA w ilości od 73 do 24 liter ETDRS w 1 dniu badania;</li> <li>• Parametry oka umożliwiające dobrą analizę jakości siatkówki (przejrzystość ośrodka wzorku oraz dobre rozszerzenie źrenic);</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neowaskularyzacja podsiatkówkowa w przebiegu innych chorób niż AMD;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 76</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAN:16</li> <li>• FAR 6 mg Q12W: 29</li> <li>• FAR 6 mg Q16W: 31</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w wartościach BCVA uzyskane w 40 tygodniu badania .</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w częstości BCVA;</li> <li>• Zmiany strukturalne- zmiany w grubości CST;</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>YOSEMITE</b> NCT03622580 (Wykoff 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Międzynarodowe (16), wieloośrodkowe (179) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z randomizacją w stosunku 1:1:1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>typ hipotezy: non-inferiority (w populacji ogólnej) i superiority (w populacji chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF);</li> <li>okres obserwacji: 100 tygodni;</li> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>FAR 6mg Q4W;</li> <li>FAR 6mg Q4W z PTI (personalizowany odstępowiedziędzy dawkami ang. personal treatment interval);</li> <li>AFL 2mg Q8W</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &gt; 18 roku życia;</li> <li>Udokumentowana cukrzyca typu I lub II i regularne przyjmowanie insuliny lub innych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy;</li> <li>Pogrubienie plamki będące następstwem DME obejmujące śródek dołka;</li> <li>Wartość hemoglobiny A1c (HbA1C) ≤10% do 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia anty-VEGF;</li> <li>Pogorszona ostrość wzroku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczona cukrzyca lub wcześniej nieleczeni pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie doustnych lub wstrzykiwanych leków przeciwcukrzycowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 940</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FAR 6mg Q4W: 313</li> <li>FAR 6mg Q4W z PTI:315</li> <li>AFL 2mg Q8W:312</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany w wartościach BCVA;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki różnic przedstawione za pomocą skali NEI VFQ-25;</li> <li>Zmiany strukturalne – zmiana w grubości CST;</li> <li>Wyniki w skali ETDRS-DRSS;</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>RHINE</b> NCT03622593 (Wykoff 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Międzynarodowe (24), wieloośrodkowe (174) badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z randomizacją w stosunku 1:1:1;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>typ hipotezy: non-inferiority (w populacji ogólnej) i superiority (w populacji nieleczonej wcześniej anty-VEGF);</li> <li>okres obserwacji: 100 tygodni;</li> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>A: FAR 6mg Q8W;</li> <li>B: FAR 6mg PTI;</li> <li>C: AFL 2mg Q8W.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &gt; 18 roku życia;</li> <li>Udokumentowana cukrzyca typu I lub II i regularne przyjmowanie insuliny lub innych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy;</li> <li>Pogrubienie plamki będące następstwem DME obejmujące śródek dołka;</li> <li>Wartość hemoglobiny A1c (HbA1C) ≤10% do 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia anty-VEGF;</li> <li>Pogorszona ostrość wzroku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczona cukrzyca lub wcześniej nieleczeni pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie doustnych lub wstrzykiwanych leków przeciwcukrzycowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 951</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A:317</li> <li>B:319</li> <li>C:315</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany w wartościach BCVA.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki różnic przedstawione za pomocą skali NEI VFQ-25;</li> <li>Zmiany strukturalne – zmiana w grubości CST;</li> <li>Wyniki w skali ETDRS-DRSS;</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>BOULEVARD</b> NCT02699450 (Sahni 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F</p>	<p>Wieloośrodkowe (59) badanie II fazy, podwójnie zaślepione, z aktywnym komparatorem, w grupach równoległych z randomizacją w stosunku 1:1:1;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>typ hipotezy: superiority;</li> <li>okres obserwacji: 36 tygodni;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &gt; 18 roku życia;</li> <li>Rozpoznana cukrzyca typu I lub II zgodnie z definicją WHO;</li> <li>Obrzęk plamki związany z DR widoczny w badaniu SD-OCT;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany w wartościach BCVA.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany w wartościach Zmiany strukturalne – zmiana w grubości CST;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hoffmann-La Roche	<ul style="list-style-type: none"> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>RAN 0,3 mg Q4W;</li> <li>FAR 1,5 mg Q4W;</li> <li>FAR 6 mg Q4W.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszona ostrość widzenia z wynikiem BCVA 73-24 litery w skali ETDRS;</li> <li>Parametry oka umożliwiające dobrą analizę jakości siatkówki (przejrzystość ośrodka wzorku oraz dobre rozszerzenie źrenic).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wysokiego ryzyka.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 229</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RAN 0,3 mg Q4W: 90</li> <li>FAR 1,5 mg Q4W:55</li> <li>FAR 6 mg Q4W:82</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki w skali ETDRS-DRSS;</li> <li>Wyniki w skali ETDRS-DRSS;</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 13.6 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badań RCT włączonych do AKL zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego jako niskie w każdej z domen. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
TENAYA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
LUCERNE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
AVENUE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
STAIRWAY	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
YOSEMITE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RHINE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
BOULEVARD	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako niskiej jakości (przegląd Sarohia 2022) i bardzo niskiej jakości (przegląd Khan 2020). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.7 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „brak badań dla bezpośredniego porównania FAR względem BRO w leczeniu chorych na nAMD”;
- „wyniki dla porównania FAR względem RAN w leczeniu chorych na nAMD i DME dostępne wyłącznie dla okresów obserwacji nie dłuższych niż 36-52 tygodnie”;
- „w badaniu STAIRWAY grupa chorych leczonych RAN liczyła tylko 16 osób”;
- „w badaniu STAIRWAY wyniki przedstawiono dla 80% CI”;
- „do badań dla FAR w populacji chorych na nAMD włączono wyłącznie chorych niestosujących wcześniej żadnej terapii, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na chorych stosujących wcześniej terapię anty-VEGF. Należy jednak zauważyć, że badania rejestracyjne innych leków anty-VEGF we wskazaniu nAMD obejmowały wyłącznie populacje nieleczone”;

- „zarówno w nAMD, jak i w DME farycymab podawano tylko jednostronnie. Nie uzyskano żadnych danych nieklinicznych ani klinicznych dotyczących stosowania obustronnego, co stanowi ograniczenie z uwagi na fakt, iż leczenie obustronne jest przewidziane w praktyce klinicznej dla obu wskazań. Ponadto dane dotyczące obustronnego leczenia farycymabem są niezbędne do ustalenia bezpiecznych odstępów pomiędzy zabiegami obojga oczu, ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej, co w konsekwencji może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w przypadku równoległego leczenia obu oczu”.
- „w badaniach dotyczących porównania FAR względem AFL, u chorych w grupie kontrolnej leczenie było prowadzone zgodnie z ustalonym schematem, bez możliwości zmiany odstępów pomiędzy dawkami”;
- „w badaniu BOULEVARD zastosowano RAN w dawce niezgodnej z zarejestrowaną na terenie UE, tj. w dawce 0,3 mg zamiast 0,5 mg – w publikacji wskazano, że taka dawka w USA jest zatwierdzoną dawką w leczeniu DME a badanie nie było prowadzone poza USA”
- „przyjęcie stosunkowo szerokich zakresów czasowych, tj. 48-56 tygodni oraz 98-104 tygodni za odpowiedniki okresów obserwacji wynoszących 12 i 24 miesiące”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniach TENAYA, LUCERNE, STAIRWAY oraz AVENUE kryteria włączenia określają wiek w grupie badanej na  $\geq 50$  lat. Wnioskowany program lekowy posiada zapis dotyczący włączenia pacjentów w wieku powyżej 45 roku życia. W związku z tym, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa FAR w porównaniu z komparatorami dla części wnioskowanej populacji, tj pacjentów z nAMD wieku 45-49 lat.
- W badaniach TENAYA, LUCERNE, STAIRWAY oraz AVENUE kryteria włączenia określają całkowitą wielkość zmiany na  $\leq 9$  DA (powierzchnia tarczy nerwu), podczas gdy we wnioskowanym programie lekowym włączani mogą być pacjenci ze zmianą wielkości  $< 12$  DA. W związku z tym, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa FAR w porównaniu z komparatorami dla części wnioskowanej populacji, tj pacjentów z nAMD z całkowitą zmianą w wielkości 10-12 DA.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „zastosowanie analizy statystycznej z różnymi poziomami istotności statystycznej (zarówno między badaniami, jaki i w poszczególnych badaniach między różnymi punktami końcowymi)”;
- „w badaniu BOULEVARD wskazano, że nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych między grupami leczenia dla żadnego punktu końcowego skuteczności”

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wnioskodawca opisuje schemat dawkowania w badaniu AVEUE (Sahni 2020) dla wyników dotyczących zmiany CST pomiędzy FAR a RAN jako FAR Q8W podczas, gdy w publikacji Sahni 2020 wskazano, że dla FAR był to schemat Q4W/Q8W.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie FAR z AFL i RAN zarówno dla populacji z nAMD oraz populacji z DME.

**Populacja nAMD****Średnia wartość BCVA****FAR vs. AFL**

Wyniki analizy skuteczności w porównaniu FAR vs. AFL w najdłuższym okresie obserwacji wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między FAR a AFL w zakresie średniej wartości BCVA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA, porównanie FAR vs. AFL, okres obserwacji 60 tygodni**

Punkt końcowy	Badanie	Litery EDTRS (95% CI)				Różnica między interwencjami (95% CI)
		FAR		AFL		
		N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej (ITT)	TENAYA (Heier 2022)	334	5,4 (4,0; 6,8)	337	4,6 (3,3; 6,0)	0,7 (-1,2; 2,7)
	LUCERNE (Heier 2022)	331	6,6 (5,3; 7,9)	327	7,1 (5,8; 8,4)	-0,6 (-2,4; 1,3)
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej (PP)	TENAYA (Heier 2022)	b/d	5,3 (3,8; 6,8)	b/d	5,3 (3,8; 6,7)	0,0 (-2,0; 2,1)
	LUCERNE (Heier 2022)	b/d	7,0 (5,7; 8,4)	b/d	5,3 (3,8; 6,7)	-0,4 (-2,3; 1,5)

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych dotyczących BCVA w wybranym najdłuższym okresie obserwacji**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	FAR		AFL		Różnica między interwencjami (95% CI)
			Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	Odsetek CMH (95% CI) [%]	N	
Uzyskanie poprawy BCVA o $\geq 15$ liter	TENAYA (dane wnioskodawcy)	112 tyg.	22,5 (17,8; 27,2)	334	16,9 (12,7; 21,1)	337	5,6 (-0,7; 11,9)
	LUCERNE (dane wnioskodawcy)		22,4 (17,8; 27,1)	331	21,3 (16,8; 25,9)	327	1,1 (-5,4; 7,6)
Uzyskanie poprawy BCVA o $\geq 10$ liter	TENAYA (dane wnioskodawcy)	112 tyg.	34,3 (28,8; 39,9)	334	35,2 (29,8; 40,7)	337	-0,9 (-8,7; 6,9)
	LUCERNE (dane wnioskodawcy)		39,2 (33,7; 44,7)	331	34,5 (29,0; 40,0)	327	4,7 (-3,1; 12,5)
Uzyskanie poprawy BCVA o $\geq 5$ liter	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	59,2 (53,7; 64,7)	334	58,0 (52,6; 63,5)	337	1,2 (-6,6; 8,9)
	LUCERNE (Heier 2022)		60,5 (55,2; 65,7)	331	59,4 (53,9; 64,9)	327	1,0 (-6,6; 8,6)
Uzyskanie poprawy BCVA o $\geq 0$ liter	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	75,6 (70,8; 80,3)	334	76,8 (72,1; 81,4)	337	-1,2 (-7,9; 5,4)
	LUCERNE (Heier 2022)		82,2 (77,9; 86,4)	331	79,1 (74,5; 83,6)	327	3,1 (-3,1; 9,3)
Uniknięcie utraty $\geq 15$ liter w BCVA	TENAYA (dane wnioskodawcy)	112 tyg.	92,1 (89,1; 95,1)	334	88,6 (85,1; 92,2)	337	3,4 (-1,2; 8,1)
	LUCERNE (dane wnioskodawcy)		92,9 (90,1; 95,8)	331	93,2 (90,2; 96,2)	327	-0,2 (-4,4; 3,9)
Uniknięcie utraty $\geq 10$ liter w BCVA	TENAYA (dane wnioskodawcy)	112 tyg.	87,5 (83,8; 91,2)	334	85,8 (81,8; 89,7)	337	1,7 (-3,7; 7,2)
	LUCERNE (dane wnioskodawcy)		90,8 (87,5; 94,1)	331	91,3 (87,9; 94,7)	327	-0,5 (-5,2; 4,2)
Uniknięcie utraty $\geq 5$ liter w BCVA	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	88,0 (84,3; 91,6)	334	86,8 (83,0; 90,5)	337	1,2 (-4,0; 6,4)

	LUCERNE (Heier 2022)		91,2 (88,0; 94,3)	331	88,5 (85,0; 92,0)	327	2,6 (-2,1; 7,3)
Uzyskanie poprawy BCVA o $\geq 15$ liter lub wynik BCVA $\geq 84$ litery wg tablicy ETDRS	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	24,3 (19,5; 29,1)	334	21,3 (16,8; 25,7)	337	3,0 (-3,6; 9,5)
	LUCERNE (Heier 2022)		24,5 (19,8; 29,2)	331	26,2 (21,2; 31,1)	327	-1,7 (-8,5; 5,1)
Wynik $\geq 20/40$ lub więcej w skali Snellena	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	56,4 (51,5; 61,4)	334	57,0 (51,9; 62,1)	337	-0,5 (-7,7; 6,6)
	LUCERNE (Heier 2022)		55,2 (50,1; 60,2)	331	49,4 (44,4; 54,4)	327	5,7 (-1,4; 12,9)
Wynik $\geq 20/200$ lub mniej w skali Snellena	TENAYA (Heier 2022)	48 tyg.	6,4 (3,7; 9,1)	334	6,9 (4,2; 9,5)	337	-0,5 (-4,2; 3,3)
	LUCERNE (Heier 2022)		7,9 (5,0; 10,8)	331	7,5 (4,7; 10,3)	327	0,4 (-3,6; 4,4)

Dla krótszych okresów obserwacji wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1.1 AKL wnioskodawcy.

### FAR vs. RAN

Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 36 tygodni wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między FAR i RAN w średniej wartości BCVA.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA w badaniu AVENUE (porównanie FAR vs. RAN), okres obserwacji 36 tygodni**

Punkt końcowy	Badanie	Litery ETDRS (80% CI)				LSM* (80% CI)
		FAR (Q8W)		RAN		
		N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej	AVENUE (Sahni 2020)	44	6,1 (3,6; 8,6)	64	7,6 (5,4; 9,8)	-1,5 (-4,6; 1,6)

\*LSM – różnica najmniejszych kwadratów (ang. least mean squares)

Dla wyniku średniej wartości BCVA nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wynikami FAR a RAN w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA w badaniu STAIRWAY (porównanie FAR vs. RAN), okres obserwacji 52 tygodni, schemat dawkowania Q12W**

Punkt końcowy	Badanie	AMC [litery ETDRS] (80% CI)				LSM* (80% CI)
		FAR (Q12W)		RAN		
		N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej	STAIRWAY (Khanani 2020)	24	10,1 (7,1; 13,1)	16	9,6 (5,9; 13,3)	0,5 (-4,3; 5,3)

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA w badaniu STAIRWAY (porównanie FAR vs. RAN), okres obserwacji 52 tygodni, schemat dawkowania Q16W**

Punkt końcowy	Badanie	AMC [litery ETDRS] (80% CI)				LSM* (80% CI)
		FAR (Q16W)		RAN		
		N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej	STAIRWAY (Khanani 2020)	24	11,4 (8,8; 14,1)	16	9,6 (5,9; 13,3)	1,8 (-2,7; 6,4)

### FAR vs. BRO

*Okres obserwacji 12 miesięcy:*

Średnia zmiana w BCVA dla FAR 6 mg Q8W-Q16W w porównaniu do BRO 6 mg IVT Q12W/Q8W wynosiła



Prawdopodobieństwo,

*Okres obserwacji 24 miesiące:*

Średnia zmiana w BCVA dla FAR 6 mg Q8W-Q16W w porównaniu do BRO 6 mg IVT Q12W/Q8W wynosiła

Prawdopodobieństwo, [redacted]

### Zmiana CST

Jednym z parametrów podlegających ocenie i świadczących o skuteczności leczenia jest zmiana grubość centralnego podpoła plamki (CST) wyrażana w wartościach [ $\mu\text{m}$ ]. Im większa redukcja CST tym większa skuteczność leczenia.

### **FAR vs. AFL**

W badaniu TENAYA u pacjentów stosujących leczenie FAR odnotowano redukcję CST o 134,5  $\mu\text{m}$ , natomiast u pacjentów stosujących AFL redukcja CST wynosiła 135,5  $\mu\text{m}$ .

W badaniu LUCERNE pacjenci stosujący FAR wykazali zmniejszenie CST o 135,7  $\mu\text{m}$ , natomiast u pacjentów stosujących BRO różnica ta wynosiła 137,0  $\mu\text{m}$ .

Zmiany te nie były istotne statystycznie.

Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST, porównanie FAR vs. AFL, okres obserwacji 60 tygodni**

Punkt końcowy	Badanie	Skorygowana średnia zmiana CST (95% CI) [ $\mu\text{m}$ ]				Różnica między interwencjami (95% CI) [ $\mu\text{m}$ ]
		FAR		AFL		
		N	wynik	N	wynik	
Skorygowana średnia zmiana CST	TENAYA (Heier 2022)	334	-134,5 (-140,5; 128,6)	337	-135,5 (-141,5; -129,6)	1,0 (-7,4; 9,4)
	LUCERNE (Heier 2022)	331	-135,7 (-141,2; -130,1)	327	-137,0 (-142,7; -131,3)	1,4 (-6,6; 9,3)

### **FAR vs. RAN**

W badaniu AVENUE redukcja CST wynosiła 147,7  $\mu\text{m}$  w grupie FAR i 176,2  $\mu\text{m}$  w grupie RAN. Różnica w redukcji średniej wartości CST dla 80% CI pomiędzy interwencjami nie była istotna statystycznie.



**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST, porównanie FAR vs. RAN, okres obserwacji 36 tygodni**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia wartość CST (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]				Różnica pomiędzy interwencjami (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]
		FAR (Q4W/Q8W)*		RAN		
		N	wynik	N	wynik	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej	AVENUE (Sahni 2020)	44	-147,7 (-162,3; -133,1)	64	-176,2 (-188,9; -163,4)	28,5 (10,9; 46,1)

\*Wnioskodawca w opisie skuteczności zaznaczył schemat dawkowania FAR dla podanych wyników jako Q8W natomiast suplement badania Sahni 2020 zawiera schemat dawkowania dla wyników w tabeli powyżej jako Q4W/Q8W.

W badaniu STAIRWAY redukcja CST u pacjentów przyjmujących FAR wynosiła 138,5  $\mu\text{m}$  w schemacie dawkowania FAR Q12W i 122,5  $\mu\text{m}$  w schemacie dawkowania Q16W. Dla schematu Q12W redukcja CST w grupie RAN wynosiła 129,9  $\mu\text{m}$ , natomiast grupa kontrolna w drugim schemacie dawkowania uzyskała redukcję CST 129,9  $\mu\text{m}$ .

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST, porównanie FAR vs. RAN, okres obserwacji 52 tygodnie, dawkowanie w schemacie Q8W**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia wartość CST (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]				LSM (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]
		FAR (Q12W)		RAN		
		N	AMC (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]	N	AMC (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej	STAIRWAY (Khanani 2020)	24	-138,5 (-152,4; -124,7)	16	-129,9 (-146,7; -113,0)	-8,6 (-30,4; 13,1)

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST, porównanie FAR vs. RAN, okres obserwacji 52 tygodnie, dawkowanie w schemacie Q16W**

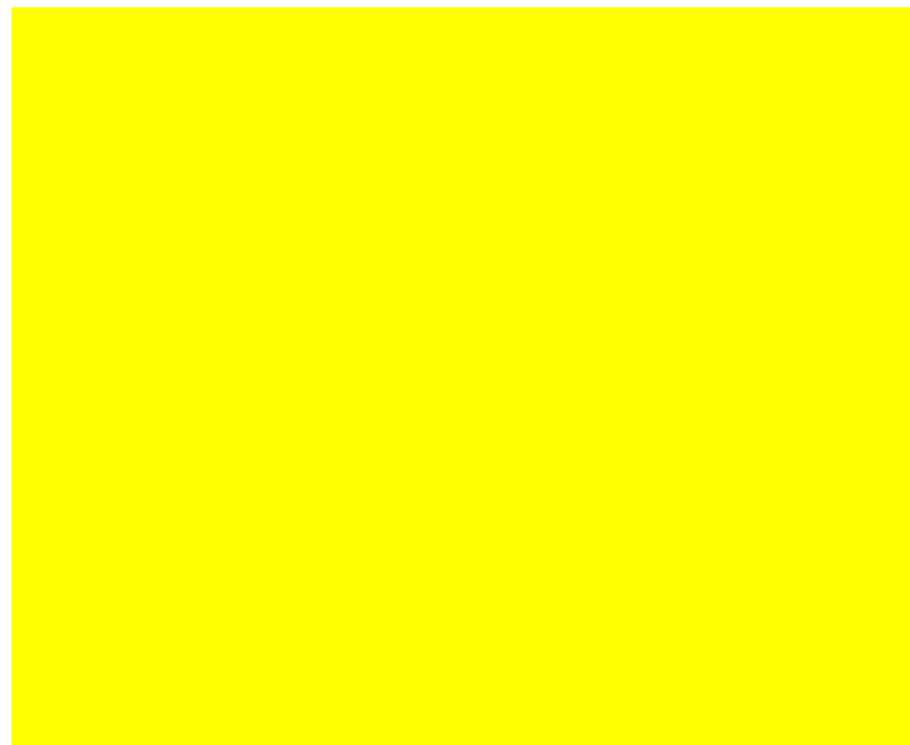
Punkt końcowy	Badanie	Średnia wartość CST (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]				LSM (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]
		FAR (Q16W)		RAN		
		N	AMC (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]	N	AMC (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej	STAIRWAY (Khanani 2020)	31	-122,5 (-134,8; -110,3)	16	-129,9 (-146,7; -113,0)	7,36 (-13,7; 28,4)

### FAR vs. BRO

Okres obserwacji 12 miesięcy

Średnia zmiana w CST dla FAR 6 mg Q8W-Q16W w porównaniu do BRO 6 mg IVT Q12W/Q8W wynosiła 32,86 (9,71; 55,61) i wykazywała wyższość FAR nad BRO.





### Populacja DME

#### Średnia wartość BCVA

#### **FAR vs. AFL**

„Średnia zmiana BCVA w 1. roku była wartością średnią z tygodni 48., 52. i 56., które zdefiniowano jako wizyty kontrolne dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ang. *primary endpoint visits*). Z kolei średnia zmiana BCVA w 2. roku była wartością średnią z tygodni 92, 96. i 100. Wynik został uśredniony dla trzech punktów czasowych, aby uwzględnić zmienność BCVA w czasie oraz różnice między chorymi w przypadku czasu od ostatniego leczenia.”

Wyniki analizy skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między FAR a AFL w wynikach średniej wartości BCVA.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA, porównanie FAR vs. AFL**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Litery EDTRS				Różnica między interwencjami LS
			FAR PTI		AFL Q8W		
			N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej (ITT)	2 rok	YOSEMITE (Wykoff 2022)	270	10,7 (95% CI: 9,4; 12,1)	259	11,4 (95% CI: 10,0; 12,7)	-0,7 (95% CI: -2,5; 1,2)
	2 rok	RHINE (Wykoff 2022)	282	10,1 (95% CI: 8,7; 11,5)	254	9,4 (95% CI: 7,9; 10,8)	0,7 (95% CI: -1,3; 2,7)
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej (PP)	1 rok	YOSEMITE (Wykoff 2022)	275	11,8 (97,52% CI: 10,5; 13,2)	274	11,2 (97,52% CI: 9,9; 12,5)	0,7 (97,52% CI: -1,2; 2,5)
	1 rok	RHINE (Wykoff 2022)	271	10,7 (97,52% CI: 9,5; 12,0)	273	10,4 (97,52% CI: 9,1; 11,6)	0,3 (97,52% CI: -1,4; 2,1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Litery EDTRS				Różnica między interwencjami LS
			FAR PTI		AFL Q8W		
			N	wynik	N	wynik	
Skorygowana średnia zmiana BCVA względem BL u chorych nieleczonych wcześniej anty-VEGF	1 rok	YOSEMITE (Wykoff 2022)	245	11,4 (97,52% CI: 9,9; 12,8)	242	11,3 (97,52% CI: 9,8; 12,8)	0,0 (97,52% CI: -2,1; 2,2)
	1 rok	RHINE (Wykoff 2022)	255	11,2 (97,52% CI: 9,9; 12,4)	248	10,5 (97,52% CI: 9,2; 11,9)	0,6 (97,52% CI: -1,2; 2,4)

### FAR vs. RAN

Istotną statystycznie przewagę FAR nad RAN zaobserwowano w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej anty-VEGF i różnica wynosiła 3,6 liter ETDRS w 80% CI. W populacji ITT również zaobserwowano istotną statystycznie różnicę FAR nad RAN (różnica 2,9 liter ETDRS w 80% CI).

W przypadku populacji leczonej wcześniej anty-VEGF nie wykazano istotnie statystycznej różnicy między FAR i RAN w zakresie tego punktu końcowego.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: średnia wartość BCVA w badaniu BOULEVARD (porównanie FAR vs. RAN), okres obserwacji 24 tygodni**

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Litery EDTRS AMC (80% CI)				Różnica pomiędzy interwencjami (80% CI)
			FAR		RAN		
			N	wynik	N	wynik	
Średnia zmiana wartości BCVA względem wartości początkowej	BOULEVARD (Sahni 2019)	ITT	82	12,3 (10,9; 13,7)	90	9,4 (8,1; 10,7)	2,9 (1,1; 4,7)
		Chorzy nieleczeni anty-VEGF	53	13,9 (12,2; 15,6)	59	10,3 (8,8; 11,9)	3,6 (1,5; 5,6)
		Chorzy leczeni anty-VEGF	29	9,6 (7,0; 12,3)	29	8,3 (5,7; 10,8)	1,3 (-2,3; 5,0)

### Zmiana CST

#### FAR vs. AFL

Zarówno w badaniu YOSEMITE, jak i RHINE

Wnioskodawca nie analizował istotności statystycznej (zgodnie z protokołem badania drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe podsumowano jedynie przy użyciu statystyk opisowych).

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST w badaniach YOSEMITE I RHINE (porównanie FAR vs. AFL), okres obserwacji 2 lata**

Punkt końcowy	Badanie	Skorygowana średnia zmiana CST AMC (95,04% CI) [µm]				Różnica między interwencjami (95% CI) [µm]
		FAR PTI		AFL Q8W		
		N	wynik	N	wynik	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej (ITT)	YOSEMITE (EPAR 2022)	313	-204,5 (-212,4; -196,5)	312	-196,3 (-204,3; -188,2)	-8,5 (b/d)
	RHINE (EPAR 2022)	319	-197,1 (-205,3; -188,9)	315	-185,6 (-194,1; -177,1)	-11,5 (b/d)

### FAR vs. RAN

W grupie FAR średnia redukcja CST wynosiła 225,8 µm u pacjentów nieleczonych wcześniej anty-VEGF oraz 186,6 µm u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni anty-VEGF.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: średnia zmiana CST (porównanie FAR vs. RAN), okres obserwacji 24 tygodnie[badanie BOULEVARD (Sahni 2019)]**

Punkt końcowy	Średnia wartość CST (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]				Różnica pomiędzy interwencjami (80% CI) [ $\mu\text{m}$ ]
	FAR		RAN		
	N	AMC	N	AMC	
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej (Chorzy nieleczeni anty- VEGF)	53	-225,8 (-242,5; -209,1)	59	-204,7 (-219,6; -189,8)	-21,1 (-38,7; -3,5)
Skorygowana średnia zmiana CST względem wartości początkowej (Chorzy leczeni anty- VEGF)	29	-186,6 (-206,9; -166,4)	31	-148,0 (-167,7; -128,4)	-38,6 <sup>^</sup> (b/d)

W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dla punktów końcowych (zarówno dla średniej zmiany wartości BCVA, jak i skorygowanej średniej zmiany CST) w różnych okresach obserwacji (szczegóły w rozdz. 5.1, 5.2, 6.1, 6.2 oraz 7.1.3 AKL wnioskodawcy). W niniejszej analizie podsumowano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Populacja z nAMD

##### **FAR vs AFL – porównanie bezpośrednie**

W badaniach TENAYA i LUCERNE profil bezpieczeństwa oceniano do 48. tygodnia

##### Zgony

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony, FAR vs AFL, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
Zgony	TENAYA				
	LUCERNE				

##### Zdarzenia niepożądane (AEs)

W 48 tyg. okresie obserwacji w żadnym z badań porównujących bezpieczeństwo terapii FAR względem AFL (tj. w badaniach TENAYA i LUCERNE) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie AEs ogółem: ocznych zdarzeń niepożądanych (OAE), ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TROAE) i AEs związanych z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI). Również w zakresie poszczególnych raportowanych w badaniach zaburzeń w obrębie oka nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania FAR vs AFL.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące częstości występowania OAE, TROAE i IOI, a także poszczególnych OAE, raportowanych u co najmniej 5% pacjentów w jednej z porównywanych grup (tj. FAR lub AFL). Szczegółowe wyniki dla pozostałych raportowanych w badaniach TENAYA i LUCERNE AEs przedstawiono w tabeli 39. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa – nAMD: AEs, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
≥ 1 OAE	TENAYA	121/333 (36,3%)	128/336 (38,1)	0,93 (0,68; 1,27)	-0,02 (-0,09; 0,06)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
	LUCERNE	133/331 (40,2%)	118/326 (36,2%)	1,18 (0,86; 1,62)	0,04 (-0,03; 0,11)
≥ 1 TROAE	TENAYA	9/333 (2,7%)	9/336 (2,7%)	1,01 (0,40; 2,57)	0,00 (-0,02; 0,02)
	LUCERNE	10/331 (3,0%)	8/326 (2,5%)	1,24 (0,48; 3,18)	0,01 (-0,02; 0,03)
≥ 1 zdarzenie IOI	TENAYA	5/333 (1,5%)	2/336 (0,6%)	2,55 (0,49; 13,21)	0,01 (-0,01; 0,02)
	LUCERNE	8/331 (2,4%)	6/326 (1,8%)	1,32 (0,45; 3,85)	0,01 (-0,02; 0,03)
<b>Poszczególne OAE</b>					
Krwotok spojówkowy	TENAYA	19/333 (5,7%)	22/336 (6,5%)	0,86 (0,46; 1,63)	-0,01 (-0,04; 0,03)
	LUCERNE	26/331 (7,9%)	29/326 (8,9%)	0,87 (0,50; 1,52)	-0,01 (-0,05; 0,03)
Progresja nAMD	TENAYA	14/333 (4,2%)	18/336 (5,4%)	0,78 (0,38; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	LUCERNE	24/331 (7,3%)	20/326 (6,1%)	1,20 (0,65; 2,21)	0,01 (-0,03; 0,05)

W dłuższym okresie obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące częstości występowania OAE ogółem oraz poszczególnych OAE, dla których różnice między FAR i AFL były istotne statystycznie, a także OAE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów w jednej z porównywanych grup (tj. FAR lub AFL).

**Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs, FAR vs AFL, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
<b>Poszczególne OAE</b>						

Wyniki dla pozostałych raportowanych ocznych OAE w badaniach TENAYA i LUCERNE przedstawiono w tabeli 40. w AKL wnioskodawcy.

W 48 tyg. okresie obserwacji, w badaniach TENAYA i LUCERNE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i AFL w zakresie AEs innych niż oczne (non-OAE) ogółem. Natomiast spośród poszczególnych raportowanych non-OAE, w grupie FAR istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie AFL występowały: duszność (badanie LUCERNE: 0,3% vs 2,1%; NNT=50) oraz biegunki (badanie TENAYA: 0,6% vs 2,7%; NNT=50). Różnice dla pozostałych poszczególnych non-OAE dla porównania FAR vs AFL nie osiągnęły istotności statystycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące częstości występowania non-OAE ogółem oraz poszczególnych non-OAE, dla których różnice między FAR i AFL były istotne statystycznie, a także non-OAE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów w jednej z porównywanych grup (tj. FAR lub AFL).

**Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs inne niż oczne, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		FAR	AFL			
≥1 non-OAE	TENAYA	174/333 (52,3%)	174/336 (51,8%)	1,02 (0,75; 1,38)	0,00 (-0,07; 0,08)	nd
	LUCERNE	172/331 (52,0%)	189/326 (58,0%)	0,78 (0,58; 1,07)	-0,06 (-0,14; 0,02)	nd
<b>Poszczególne non-OAE (wybrane)</b>						
Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	TENAYA	18/333 (5,4%)	28/336 (8,3%)	0,63 (0,34; 1,16)	-0,03 (-0,07; 0,01)	nd
	LUCERNE	24/331 (7,3%)	16/326 (4,9%)	1,51 (0,79; 2,91)	0,02 (-0,01; 0,06)	nd
Zakażenie dróg moczowych	TENAYA	17/333 (5,1%)	10/336 (3,0%)	1,75 (0,79; 3,89)	0,02 (-0,01; 0,05)	nd
Duszność	LUCERNE	1/331 (0,3%)	7/326 (2,1%)	<b>0,14 (0,02; 1,13)</b>	<b>-0,02 (-0,04; -0,0016)</b>	<b>50 (25; 625)</b>
Biegunka	TENAYA	2/333 (0,6%)	9/336 (2,7%)	<b>0,22 (0,05; 1,02)</b>	<b>-0,02 (-0,04; -0,0016)</b>	<b>50 (25; 625)</b>

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania pozostałych poszczególnych AEs innych niż oczne, raportowanych u < 5% pacjentów, przedstawiono w tabeli 41. w AKL wnioskodawcy.

W dłuższym okresie obserwacji

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – nAMD: AEs inne niż oczne, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
<b>Poszczególne non-OAE</b>					

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W 48 tyg. okresie obserwacji ciężkie oczne zdarzenia niepożądane (OSAE) wystąpiły: w badaniu TENAYA: u 1,2% pacjentów w grupie FAR i 1,8% w grupie AFL, a w badaniu LUCERNE, odpowiednio u 2,1% i 2,1%, w obu badaniach różnice pomiędzy porównywanymi grupami były nieistotne statystycznie. Również w zakresie częstości występowania ciężkich ocznych AEs związanych z leczeniem (TROSAE) oraz ciężkich zdarzeń

niepożądanych innych niż oczne (non-OSAE), w obu badaniach (TENAYA i LUCERNE) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i AFL.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAE, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
≥ 1 OSAE	TENAYA	4/333 (1,2%)	6/336 (1,8%)	0,67 (0,19; 2,39)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	LUCERNE	7/331 (2,1%)	7/326 (2,1%)	0,98 (0,34; 2,84)	-0,0003 (-0,02; 0,02)
≥ 1 TROSAE	TENAYA	3/333 (0,9%)	0/336 (0,0%)	7,50 (0,78; 72,36)	0,01 (-0,0027; 0,02)
	LUCERNE	5/331 (1,5%)	1/326 (0,3%)	4,98 (0,58; 42,90)	0,01 (-0,0024; 0,03)
≥ 1 non-OSAE	TENAYA	30/333 (9,0%)	34/336 (10,1%)	0,88 (0,52; 1,47)	-0,01 (-0,06; 0,03)
	LUCERNE	38/331 (11,5%)	48/326 (14,7%)	0,75 (0,48; 1,19)	-0,03 (-0,08; 0,02)

Poszczególne OSAE w badaniach TENAYA i LUCERNE w 48 ty. okresie obserwacji raportowano u ≤ 0,6% pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup (FAR lub AFL). Szczegóły przedstawiono w tabeli 34. w AKL wnioskodawcy.

W dłuższym okresie obserwacji

Spośród poszczególnych non-OSAE raportowanych

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące częstości występowania OSAE ogółem oraz poszczególnych non-OSAE, dla których różnice między FAR i AFL były istotne statystycznie, a także non-OSAE raportowanych u co najmniej 5% pacjentów w jednej z porównywanych grup (tj. FAR lub AFL).

**Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAE, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		FAR	AFL			
<b>Poszczególne non-OSAE (wybrane)</b>						

## Poszczególne OSAE w badaniach TENAYA i LUCERNE

Szczegóły przedstawiono w tabeli 35. w AKL wnioskodawcy. Natomiast poszczególne non-OSAE raportowane w badaniach TENAYA i LUCERNE przedstawiono w tabeli 36. w AKL wnioskodawcy.

Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (OAESI)

W obu badaniach (TENAYA i LUCERNE) zarówno w 48 tyg. okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i AFL w zakresie częstości występowania OAESI, OAESI związanych z utratą BCVA o  $\geq 30$  liter, OAESI związanych z IOI o ciężkim stopniu nasilenia czy OAESI wymagających interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku, a także w zakresie poszczególnych OAESI.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OAESI, FAR vs AFL, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
$\geq 1$ OAESI	TENAYA	3/333 (0,9%)	6/336 (1,8%)	0,50 (0,12; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)
	LUCERNE	5/331 (1,5%)	6/326 (1,8%)	0,82 (0,25; 2,71)	-0,0033 (-0,02; 0,02)
OAESI związane z utratą BCVA o $\geq 30$ liter wg ETDRS przez > 1 h	TENAYA	3/333 (0,9%)	4/336 (1,2%)	0,75 (0,17; 3,40)	-0,0029 (-0,02; 0,01)
	LUCERNE	4/331 (1,2%)	5/326 (1,5%)	0,79 (0,21; 2,95)	-0,0033 (-0,02; 0,01)
OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia	TENAYA	0/333 (0,0%)	1/336 (0,3%)	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)
	LUCERNE	1/331 (0,3%)	1/326 (0,3%)	0,98 (0,06; 15,81)	-0,0000 (-0,01; 0,01)
OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku	TENAYA	0/333 (0,0%)	1/336 (0,3%)	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)
	LUCERNE	0/331 (0,0%)	0/326 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)

Poszczególne OAESI raportowane w badaniach TENAYA i LUCERNE w 48 tyg. okresie obserwacji występowały u pojedynczych pacjentów w porównywanych grupach ( $u \leq 0,6\%$  pacjentów) – szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 37. w AKL wnioskodawcy.

**Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa: OAESI, FAR vs AFL, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		

## Poszczególne OAESI raportowane w badaniach TENAYA i LUCERNE

– szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 38. w AKL wnioskodawcy.

AEs prowadzące do przerwania leczenia

W 48 tyg. okresie obserwacji, w badaniu LUCERNE, wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia w grupie FAR (2,4%) niż w grupie AFL (0,3%): NNH=50. Natomiast w badaniu TENAYA, również w 48 tyg. okresie obserwacji różnice w zakresie częstości występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia między grupami FAR i AFL nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs prowadzące do przerwania leczenia, FAR vs AFL, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
≥1 AEs prowadzące do przerwania leczenia	TENAYA	3/333 (0,9%)	3/336 (0,9%)	1,01 (0,20; 5,04)	0,0001 (-0,01; 0,01)	nd
	LUCERNE	8/331 (2,4%)	1/326 (0,3%)	<b>8,05 (1,00; 64,73)</b>	<b>0,02 (0,0035; 0,04)</b>	<b>50 (25; 285)</b>

Poszczególne AEs prowadzące do przerwania leczenia: nowotwory, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w obrębie oka (w tym: progresja nAMD, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego i odłączenie ciała szklistego), zaburzenia serca oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej występowały u pojedynczych pacjentów w poszczególnych grupach lub nie były raportowane w ogóle. Szczegóły przedstawiono w tabeli 43. w AKL wnioskodawcy.

W dłuższym okresie obserwacji

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs prowadzące do przerwania leczenia, FAR vs AFL, [TENAYA (dane wnioskodawcy), LUCERNE (dane wnioskodawcy)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		FAR	AFL			

Poszczególne AEs prowadzące do przerwania leczenia lub przerwania udziału w badaniu

Szczegóły przedstawiono w tabeli 44. w AKL wnioskodawcy.

#### Zdarzenia APTC

W obu badaniach (TENAYA i LUCERNE) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami FAR i AFL w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (tj. zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz udar nie prowadzący do zgonu), a częstość ich występowania w porównywanych grupach nie przekroczyła 1%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia APTC, FAR vs AFL, okres obserwacji: 48 tyg. [TENAYA (Heier 2022), LUCERNE (Heier 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
≥1 zdarzenie APTC	TENAYA	3/333 (0,9%)	3/336 (0,9%)	1,01 (0,20; 5,04)	0,0001 (-0,01; 0,01)
	LUCERNE	4/331 (1,2%)	3/326 (0,9%)	1,32 (0,29; 5,93)	0,0029 (-0,01; 0,02)
	TENAYA	0/333 (0,0%)	1/336 (0,3%)	0,14 (0,0027; 6,88)	-0,0030 (-0,01; 0,01)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
Udar nie prowadzący do zgonu	LUCERNE	2/331 (0,6%)	0/326 (0,0%)	7,30 (0,46; 116,97)	0,01 (-0,0042; 0,02)
Zawał serca nie prowadzący do zgonu	TENAYA	1/333 (0,3%)	1/336 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,20)	0,00 (-0,01; 0,01)
	LUCERNE	2/331 (0,6%)	1/326 (0,3%)	1,98 (0,18; 21,90)	0,0030 (-0,01; 0,01)
Zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych	TENAYA	2/333 (0,6%)	1/336 (0,3%)	2,02 (0,18; 22,43)	0,0030 (-0,01; 0,01)
	LUCERNE	0/331 (0,0%)	2/326 (0,6%)	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0042)

### FAR vs RAN – porównanie bezpośrednie

W badaniach AVENUE i STAIRWAY profil bezpieczeństwa oceniano dla 36. (badanie AVENUE: FAR Q8W vs RAN) i 52. tygodnia obserwacji (badanie STAIRWAY: FAR Q12W vs RAN i FAR Q16W vs RAN).

#### Zgony

W badaniu AVENUE, w 36 tyg. okresie obserwacji, dla porównania FAR Q8W vs RAN nie odnotowano żadnego zgonu, w tym zgonu w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony, FAR Q8W vs RAN, okres obserwacji: 36 tyg. [AVENUE (Sahni 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q8W N=46	RAN N=67		
Zgon	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)
Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)

W badaniu STAIRWAY, w 52 tyg. okresie obserwacji zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny zgłoszono u jednego pacjenta w grupie FAR Q12W (udar niedokrwienny) i u żadnego chorego w grupie RAN. W żadnej z grup nie zgłoszono zgonu z przyczyny innej niż ww. przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony, FAR Q12W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q12W N=24	RAN N=16		
Zgon	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)
Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)

Dla porównania FAR Q16W vs RAN (badanie STAIRWAY, 52 tyg. okres obserwacji) w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano żadnego zgonu w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny. Natomiast w grupie FAR Q16W zgłoszono 2 zgony spowodowane inną niż w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyną (tj. z powodu posocznicy i nowotworu przerzutowego), w grupie RAN nie zareportowano żadnego zgonu z innej przyczyny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony, FAR Q16W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q16W N=31	RAN N=16		
Zgon	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)
Zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznannej przyczyny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)

Zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniu AVENUE oczne AEs (OAE) wystąpiły u 59% pacjentów w grupie FAR Q8W i u 42% w grupie RAN, natomiast AEs związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI) raportowano tylko w grupie RAN. Różnice między porównywanymi grupami w zakresie OAE i IOI nie osiągnęły istotności statystycznej.

Spośród poszczególnych OAE istotnie statystycznie częściej w grupie FAR Q8W niż RAN raportowano podrażnienie oka (9% vs 0%; NNH=11). Różnice w częstości występowania pozostałych OAE dla porównania FAR Q8W vs RAN były nieistotne statystycznie. Najczęściej występującymi OAE w grupie FAR Q8W (tj. u  $\geq$  5% pacjentów) były: krwotok spojówkowy, ból oka, podrażnienie oka, odłączenie ciała szklistego, nasilone łzawienie i nadciśnienie.

Inne niż oczne AEs (non-OAE) wystąpiły u 65% pacjentów leczonych FAR Q8W i u 55% pacjentów otrzymujących terapię RAN, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Spośród poszczególnych raportowanych non-OAE w grupie FAR Q8W istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie RAN występowały zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i krtani oraz zakażenia dróg moczowych. Różnice w częstości występowania pozostałych non-OAE dla porównania FAR Q8W vs RAN były nieistotne statystycznie. Najczęściej występującymi non-OAE w grupie FAR Q8W (tj. u  $\geq$  5% pacjentów) były: zapalenie płuc, nadciśnienie i upadek.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla AEs ogółem oraz poszczególnych AEs, dla których różnice pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną lub poszczególnych AEs, które wystąpiły u  $\geq$  5% pacjentów w jednej z porównywanych grup.

**Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs, FAR Q8W vs RAN, okres obserwacji: 36 tyg. [AVENUE (Sahni 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	FAR Q8W N=46	RAN N=67			
$\geq$ 1 OAE	27 (58,7%)	28 (41,8%)	1,98 (0,92; 4,24)	0,17 (-0,02; 0,35)	nd
$\geq$ 1 zdarzenie IOI	0 (0,0%)	3 (4,5%)	0,18 (0,02; 1,83)	-0,04 (-0,10; 0,02)	nd
$\geq$ 1 non-OAE	30 (65,2%)	37 (55,2%)	1,52 (0,70; 3,30)	0,10 (-0,08; 0,28)	nd
<b>Poszczególne OAE (wybrane)</b>					
Krwotok spojówkowy	6 (13,0%)	13 (19,4%)	0,62 (0,22; 1,78)	-0,06 (-0,20; 0,07)	nd
Ból oka	5 (10,9%)	2 (3,0%)	3,96 (0,73; 21,39)	0,08 (-0,02; 0,18)	nd
Podrażnienie oka	4 (8,7%)	0 (0,0%)	<b>12,48 (1,65; 94,26)</b>	<b>0,09 (0,0004; 0,17)</b>	<b>11 (5; 2500)</b>
Odłączenie ciała szklistego	3 (6,5%)	2 (3,0%)	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	nd
Nasilone łzawienie	3 (6,5%)	1 (1,5%)	4,60 (0,46; 45,72)	0,05 (-0,03; 0,13)	nd
Nadciśnienie	3 (6,5%)	2 (3,0%)	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	nd
<b>Poszczególne non-OAE (wybrane)</b>					
Zapalenie płuc	3 (6,5%)	0 (0,0%)	12,20 (1,19; 124,63)	0,07 (-0,01; 0,14)	nd
Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	1 (2,2%)	9 (13,4%)	<b>0,14 (0,02; 1,17)</b>	<b>-0,11 (-0,20; -0,02)</b>	<b>9 (5; 50)</b>
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0%)	6 (9,0%)	<b>0,17 (0,03; 0,91)</b>	<b>-0,09 (-0,17; -0,01)</b>	<b>11 (5; 100)</b>
Nadciśnienie	3 (6,5%)	2 (3,0%)	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	nd
Upadek	3 (6,5%)	2 (3,0%)	2,27 (0,36; 14,14)	0,04 (-0,05; 0,12)	nd

W badaniu STAIRWAY OAE wystąpiły u 38% pacjentów w grupie FAR Q12W i u 50% w grupie RAN, natomiast AEs związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI) raportowano tylko w grupie FAR Q12W (4%). Różnice między porównywanymi grupami w zakresie OAE i IOI nie osiągnęły istotności statystycznej.

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (FAR Q12W vs RAN) w zakresie częstości występowania poszczególnych OAE. Najczęściej występującymi OAE w grupie FAR Q12W (tj. u  $\geq$  5% pacjentów) były: krwotok spojówkowy, ból oka i krwotok siatkówkowy.

Non-OAE wystąpiły u 58% pacjentów leczonych FAR Q12W i u 65% pacjentów otrzymujących terapię RAN, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Różnice w częstości występowania poszczególnych non-OAE dla porównania FAR Q12W vs RAN były nieistotne statystycznie. Najczęściej występującymi non-OAE w grupie FAR Q12W (tj. u  $\geq$  5% pacjentów) były: zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła oraz rak podstawnomórkowy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla AEs ogółem oraz poszczególnych AEs, które wystąpiły u  $\geq$  5% pacjentów w jednej z porównywanych grup.

Tabela 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs, FAR Q12W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q12W N=24	RAN N=16		
≥ 1 OAE	9 (37,5%)	8 (50,0%)	0,60 (0,17; 2,16)	-0,13 (-0,44; 0,19)
≥ 1 zdarzenie IOI	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
≥ 1 non-OAE	14 (58,3%)	9 (65,3%)	1,09 (0,30; 3,91)	0,02 (-0,29; 0,33)
<b>Poszczególne OAE (wybrane)</b>				
Krwotok spojówkowy	5 (20,8%)	4 (25,0%)	0,79 (0,18; 3,54)	-0,04 (-0,31; 0,23)
Ból oka	2 (8,3%)	2 (12,5%)	0,64 (0,08; 5,05)	-0,04 (-0,24; 0,15)
Krwotok siatkówkowy	2 (8,3%)	0 (0,0%)	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)
Dyskomfort w oku	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Krwotok do tarczy nerwu wzrokowego	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Krwotok w oku	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Nadciśnienie oczne	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Niewyraźne widzenie	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Męty w ciele szklistym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Suchość oka	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Otarcie spojówki	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
<b>Poszczególne non-OAE (wybrane)</b>				
Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	4 (16,7%)	1 (6,3%)	3,00 (0,30; 29,66)	0,10 (-0,09; 0,29)
Zakażenie dróg moczowych	1 (4,2%)	1 (6,3%)	0,65 (0,04; 11,24)	-0,02 (-0,16; 0,12)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (4,2%)	1 (6,3%)	0,65 (0,04; 11,24)	-0,02 (-0,16; 0,12)
Grzybica skóry	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Zakażenie zęba	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Zakażenie pochwy	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Rak podstawnomórkowy	2 (8,3)	0 (0,0%)	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Nadciśnienie	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Ból brzucha	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Zaparcie	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Zwężenie kanału rdzeniowego kręgowego w odcinku szyjnym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Kamica nerkowa	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Torbiel	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Biopsja podniebienia	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Upadek	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)
Słuczenie oka	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,08 (0,0015; 4,49)	-0,06 (-0,21; 0,08)

Również dla porównania FAR Q16W vs RAN (badanie STAIRWAY) różnice między porównywanymi grupami w zakresie OAE i IOI nie osiągnęły istotności statystycznej. OAE raportowano u 36% pacjentów w grupie FAR Q16W i u 50% pacjentów w grupie RAN, natomiast IOI raportowano tylko w grupie FAR Q16W (3%).

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (FAR Q16W vs RAN) w zakresie częstości występowania poszczególnych OAE. Najczęściej występującymi OAE w grupie FAR Q16W (tj. u ≥ 5% pacjentów) był: krwotok spojówkowy.

Non-OAE wystąpiły u 65% pacjentów leczonych FAR Q16W i u 50% pacjentów otrzymujących terapię RAN, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Różnice w częstości występowania poszczególnych non-OAE dla porównania FAR Q16W vs RAN były nieistotne statystycznie. Najczęściej

występującymi non-OAE w grupie FAR Q16W (tj. u  $\geq$  5% pacjentów) były: zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, niedoczynność tarczycy, niepokój, upadek, napięcie mięśni oraz złamanie żebra.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla AEs ogółem oraz poszczególnych AEs, które wystąpiły u  $\geq$  5% pacjentów w jednej z porównywanych grup.

**Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs, FAR Q16W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q16W N=31	RAN N=16		
$\geq$ 1 OAE	11 (35,5%)	8 (50,0%)	0,55 (0,16; 1,87)	-0,15 (-0,44; 0,15)
$\geq$ 1 zdarzenie IOI	1 (3,2%)	0 (0,0%)	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)
$\geq$ 1 non-OAE	20 (64,5%)	9 (56,3%)	1,41 (0,41; 4,85)	0,08 (-0,21; 0,38)
<b>Poszczególne AEs (wybrane)</b>				
Krwotok spojówkowy	4 (12,9%)	4 (25,0%)	0,44 (0,09; 2,08)	-0,12 (-0,36; 0,12)
Dyskomfort w oku	1 (3,2%)	1 (6,3%)	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)
Suchość oka	1 (3,2%)	1 (6,3%)	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)
Ból oka	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0,05 (0,0026; 0,96)	-0,13 (-0,30; 0,05)
Krwotok w oku	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Krwotok do tarczy nerwu wzrokowego	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Nadciśnienie oczne	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Niewyraźne widzenie	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Męty w ciele szklistym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Otarcie spojówki	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
<b>Poszczególne non-OAE (wybrane)</b>				
Zapalenie błony śluzowej nosa, zatok i gardła	2 (6,5%)	1 (6,3%)	1,03 (0,09; 12,35)	0,0020 (-0,14; 0,15)
Zakażenie dróg moczowych	2 (6,5%)	1 (6,3%)	1,03 (0,09; 12,35)	0,0020 (-0,14; 0,15)
Grypa	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)
Grzybica skóry	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zakażenie zęba	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zakażenie pochwy	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Niedoczynność tarczycy	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)
Niepokój	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)
Ból głowy	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Nadciśnienie	1 (3,2%)	1 (6,3%)	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zaparcie	1 (3,2%)	1 (6,3%)	0,50 (0,03; 8,56)	-0,03 (-0,16; 0,10)
Ból brzucha	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Zwężenie kanału rdzeniowego kręgowego w odcinku szyjnym	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Kamica nerkowa	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Torbiel	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Biopsja podniebienia	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Upadek	5 (16,1%)	1 (6,3%)	2,88 (0,31; 27,07)	0,10 (-0,08; 0,27)
Napięcie mięśni	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)
Złamanie żebra	2 (6,5%)	0 (0,0%)	4,71 (0,24; 90,64)	0,06 (-0,06; 0,19)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q16W N=31	RAN N=16		
Słuczenie oka	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,05 (0,0008; 3,32)	-0,06 (-0,20; 0,08)

### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W obu badaniach porównujących FAR z RAN (badania AVENUE i STAIRWAY) nie stwierdzono żadnych ocznych SAE (OSAE). W obu badaniach raportowano natomiast SAE inne niż oczne (non-OSAE), jednakże dla żadnego porównania różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAE, FAR Q8W vs RAN, okres obserwacji: 36 tyg. [AVENUE (Sahni 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q8W N=46	RAN N=67		
≥ 1 OSAE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)
≥ 1 non-OSAE	4 (8,7%)	9 (13,4%)	0,61 (0,18; 2,13)	-0,05 (-0,16; 0,07)

**Tabela 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAE, FAR Q12W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q12W N=24	RAN N=16		
≥ 1 OSAE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)
≥ 1 non-OSAE	4 (16,7%)	0 (0,0%)	6,08 (0,76; 48,79)	0,17 (-0,0040; 0,34)
Zmiany stanu psychicznego	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Ból głowy	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Zawroty głowy	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Udar niedokrwienny	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Ostra niewydolność lewej komory	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Choroba wieńcowa	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)
Upadek	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)

**Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAE, FAR Q16W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q16W N=31	RAN N=16		
≥ 1 OSAE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)
≥ 1 non-OSAE	3 (9,7%)	0 (0,0%)	4,88 (0,42; 56,08)	0,10 (-0,04; 0,23)
Posocznica	1 (3,2%)	0 (0,0%)	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)
Nowotwór przerzutowy	1 (3,2%)	0 (0,0%)	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)
Migotanie przedsionków	1 (3,2%)	0 (0,0%)	4,55 (0,07; 284,96)	0,03 (-0,08; 0,14)

### Zdarzenia APTC

W obu badaniach (AVENUE i STAIRWAY) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami FAR (Q8W, Q12W i Q16W) i RAN w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (tj. ogółem, udar nie prowadzący do zgonu oraz zawał serca nie prowadzący do zgonu).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.



**Tabela 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia APTC, FAR Q8W vs RAN, okres obserwacji: 36 tyg. [AVENUE (Sahni 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q8W N=46	RAN N=67		
≥ 1 zdarzenie APTC	1 (2,2%)	0 (0,0%)	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)
Udar nie prowadzący do zgonu	1 (2,2%)	0 (0,0%)	11,66 (0,22; 630,14)	0,02 (-0,03; 0,08)
Zawał serca nie prowadzący do zgonu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)

**Tabela 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia APTC, FAR Q12W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q12W N=24	RAN N=16		
≥ 1 zdarzenie APTC	2 (8,3%)	0 (0,0%)	5,53 (0,31; 97,17)	0,08 (-0,06; 0,23)
Udar nie prowadzący do zgonu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)
Zawał serca nie prowadzący do zgonu	1 (4,2%)	0 (0,0%)	5,29 (0,10; 289,29)	0,04 (-0,08; 0,16)

**Tabela 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia APTC, FAR Q16W vs RAN, okres obserwacji: 52 tyg. [STAIRWAY (Khanani 2020)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR Q16W N=31	RAN N=16		
≥ 1 zdarzenie APTC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)
Udar nie prowadzący do zgonu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)
Zawał serca nie prowadzący do zgonu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)

**FAR vs BRO**

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.





Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



**Populacja z DME****FAR vs AFL – porównanie bezpośrednie**

W AKL wnioskodawcy wyniki bezpieczeństwa dla porównania FAR względem AFL przedstawiono na podstawie badań YOSEMITE i RHINE dla okresu obserwacji wynoszącego 56 tyg. [REDACTED]

[REDACTED] W niniejszej AWA wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono [REDACTED] Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3. w AKL wnioskodawcy.

Zgony

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: zgony, FAR vs AFL, [REDACTED]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
Zgony	YOSEMITE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	RHINE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniach YOSEMITE i RHINE, w 56 tyg. okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i AFL w zakresie częstości występowania ocznych AEs (OAE), ocznych AEs związanych z leczeniem (TROAE) i AEs związanych z zapaleniem wewnątrzgałkowym (IOI).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: AEs, FAR vs AFL, okres obserwacji: 56 tyg. [YOSEMITE (Wykoff 2022), RHINE (Wykoff 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
≥ 1 OAE	YOSEMITE	106/313 (33,9%)	102/311 (32,8%)	1,05 (0,75; 1,46)	0,01 (-0,06; 0,08)
	RHINE	119/319 (37,3%)	113/314 (36,0%)	1,06 (0,77; 1,46)	0,01 (-0,06; 0,09)
≥ 1 TROAE	YOSEMITE	8/313 (2,6%)	5/311 (1,6%)	1,61 (0,52; 4,96)	0,01 (-0,01; 0,03)
	RHINE	8/319 (2,5%)	14/314 (4,5%)	0,55 (0,23; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,01)
≥ 1 zdarzenie IOI	YOSEMITE	7/313 (2,2%)	3/311 (1,0%)	2,35 (0,60; 9,17)	0,01 (-0,01; 0,03)
	RHINE	2/319 (0,6%)	1/314 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,89)	0,0031 (-0,01; 0,01)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla OAE ogółem oraz poszczególnych OAE, dla których różnice pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną lub poszczególnych OAE, które wystąpiły u ≥ 5% pacjentów w jednej z porównywanych grup.

Tabela 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: AEs, FAR vs AFL, ██████████

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Poszczególne OAE</b>						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla non-OAE ogółem oraz poszczególnych non-OAE, dla których różnice pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną lub poszczególnych OAE, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w jednej z porównywanych grup.

Tabela 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: inne niż ocne AEs, FAR vs AFL, ██████████

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Poszczególne non-OAE</b>						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		FAR	AFL			

Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do przerwania leczenia

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: AEs prowadzące do przerwania leczenia/udziału w badaniu, FAR vs AFL,**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
AEs prowadzące do przerwania leczenia					
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu					

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W 56 tyg. okresie obserwacji, w badaniu YOSEMITE wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie ocznych SAE (OSAE) u pacjentów leczonych FAR w porównaniu z AFL (3% vs 0,6%; NNH=50). Natomiast w badaniu RHINE różnice w częstości OSAE dla porównania FAR vs AFL nie osiągnęły istotności statystycznej.

W odniesieniu do innych niż oczne SAE (non-OSAE) i ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TROSAE) różnice między grupami FAR i AFL nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: SAE, FAR vs AFL, okres obserwacji: 56 tyg. [YOSEMITE (Wykoff 2022), RHINE (Wykoff 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
≥ 1 OSAE	YOSEMITE	9/313 (2,9%)	2/311 (0,6%)	<b>4,57 (0,98; 21,34)</b>	<b>0,02 (0,0018; 0,04)</b>	<b>50 (25; 555)</b>
	RHINE	10/319 (3,1%)	6/314 (1,9%)	1,66 (0,60; 4,63)	0,01 (-0,01; 0,04)	nd
≥ 1 non-OSAE	YOSEMITE	64/313 (20,4%)	50/311 (16,1%)	1,34 (0,89; 2,02)	0,04 (-0,02; 0,10)	nd
	RHINE	39/319 (12,2%)	52/314 (16,6%)	0,70 (0,45; 1,10)	-0,04 (-0,10; 0,01)	nd
≥ 1 TROSAE	YOSEMITE	4/313 (1,3%)	0/311 (0,0%)	7,41 (1,04; 52,88)	0,01 (-0,0011; 0,03)	nd
	RHINE	1/319 (0,3%)	0/314 (0,0%)	7,27 (0,14; 366,64)	0,0031 (-0,01; 0,01)	nd

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 57. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: SAE, FAR vs AFL,**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		FAR	AFL			
<b>Poszczególne non-OSAE</b>						

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		FAR	AFL			

#### Oczne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (OAESI)

W 56 tyg. okresie obserwacji, w badaniu YOSEMITE wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie OAESI (3% vs 0,3%; NNH=50). Natomiast w badaniu RHINE różnice w częstości OAESI dla porównania FAR vs AFL nie osiągnęły istotności statystycznej.

W odniesieniu do OAESI związanych z IOI o ciężkim stopniu nasilenia, OAESI związanych z utratą BCVA o  $\geq 30$  liter wg ETDRS przez  $> 1$ h oraz OAESI wymagających interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku różnice między grupami FAR i AFL nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: OAESI, FAR vs AFL, okres obserwacji: 56 tyg. [YOSEMITE (Wykoff 2022), RHINE (Wykoff 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
$\geq 1$ OAESI	YOSEMITE	8/313 (2,6%)	1/311 (0,3%)	8,13 (1,01; 65,40)	0,02 (0,0038; 0,04)	<b>50 (25; 263)</b>
	RHINE	9/319 (2,8%)	5/314 (1,6%)	1,79 (0,59; 5,41)	0,01 (-0,01; 0,04)	nd
OAESI związane z IOI o ciężkim stopniu nasilenia	YOSEMITE	5/313 (1,6%)	0/311 (0,0%)	7,44 (1,28; 43,17)	0,02 (0,0008; 0,03)	nd
	RHINE	0/319 (0,0%)	1/314 (0,3%)	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,0032 (-0,01; 0,01)	nd
OAESI związane z utratą BCVA o $\geq 30$ liter wg ETDRS przez $> 1$ h	YOSEMITE	2/313 (0,6%)	1/311 (0,3%)	1,99 (0,18; 22,10)	0,0032 (-0,01; 0,01)	nd
	RHINE	6/319 (1,9%)	2/314 (0,6%)	2,99 (0,60; 14,93)	0,01 (-0,0049; 0,03)	nd
OAESI wymagający interwencji chirurgicznej lub medycznej, aby zapobiec trwałej utracie wzroku	YOSEMITE	2/313 (0,6%)	0/311 (0,0%)	7,37 (0,46; 118,02)	0,01 (-0,0044; 0,02)	nd
	RHINE	3/319 (0,9%)	2/314 (0,6%)	1,48 (0,25; 8,92)	0,003 (-0,01; 0,02)	nd

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 59. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: OAESI, FAR vs AFL,**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR	AFL			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### Zdarzenia APTC

W obu badaniach (YOSEMITE i RHINE) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami FAR i AFL w żadnym z ocenianych zdarzeń APTC (tj. udar nie prowadzący do zgonu, zawał serca nie prowadzący do zgonu oraz zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych.), a częstość ich występowania w porównywanych grupach poszczególnych zdarzeń APTC nie przekroczyła 1,3%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: zdarzenia APTC, FAR vs AFL, okres obserwacji: 56 tyg. [YOSEMITE (Wykoff 2022), RHINE (Wykoff 2022)]**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FAR	AFL		
≥ 1 zdarzenie APTC	YOSEMITE	10/313 (3,2%)	9/311 (2,9%)	1,11 (0,44; 2,76)	0,0030 (-0,02; 0,03)
	RHINE	2/319 (0,6%)	5/314 (1,6%)	0,39 (0,08; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Udar nie prowadzący do zgonu	YOSEMITE	2/313 (0,6%)	4/311 (1,3%)	0,49 (0,09; 2,71)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	RHINE	0/319 (0,0%)	2/314 (0,6%)	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0043)
Zawał serca nie prowadzący do zgonu	YOSEMITE	2/313 (0,6%)	3/311 (1,0%)	0,66 (0,11; 3,98)	-0,0033 (-0,02; 0,01)
	RHINE	2/319 (0,6%)	1/314 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,89)	0,0031 (-0,01; 0,01)
Zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych	YOSEMITE	6/313 (1,9%)	2/311 (0,6%)	3,02 (0,60; 15,08)	0,01 (-0,0049; 0,03)
	RHINE	0/319 (0,0%)	2/314 (0,6%)	0,13 (0,01; 2,13)	-0,01 (-0,02; 0,0043)

### FAR vs RAN – porównanie bezpośrednie

#### Zgony

W badaniu BOULEVARD, w 24 tyg. okresie obserwacji, zgłoszono po 2 zgony w grupie leczonej FAR oraz RAN. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem, a różnice między porównywanymi grupami w częstości występowania zgonów nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 61. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: zgony, FAR vs RAN, okres obserwacji: 24 tyg. [BOULEVARD (Sahni 2019)]**

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	FAR N=80	RAN N=89		
Zgony	2 (2,5%)	2 (2,5%)	1,12 (0,15; 8,11)	0,0025 (-0,04; 0,05)

#### Zdarzenia niepożądane (AEs)

W 24 tyg. okresie obserwacji, w badaniu BOULEVARD nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i RAN w częstości występowania zaburzeń o obrębia oka. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie FAR niż RAN występowały zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio: 8% vs 1%; NNH=16). Różnice w częstości występowania pozostałych raportowanych AEs dla porównania FAR vs RAN nie osiągnęły istotności statystycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania FAR vs RAN w zakresie AEs, dla których różnice między porównywanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną lub które występowały u ≥ 5% pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup.



**Tabela 62. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: AEs, FAR vs RAN, okres obserwacji: 24 tyg. [BOULEVARD (Sahni 2019)]**

Punkt końcowy		n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FAR N=80	RAN N=89			
Zaburzenia w obrębie oka	krwotok spojówkowy – oko badane	8 (10,0%)	5 (5,6%)	1,87 (0,58; 5,96)	0,04 (-0,04; 0,13)	nd
	cukrzycowy obrzęk siatkówki – oko niebadane	5 (6,3%)	2 (2,2%)	2,90 (0,55; 15,38)	0,04 (-0,02; 0,10)	nd
	suchość oka – oko badane	4 (5,0%)	1 (1,1%)	4,63 (0,51; 42,33)	0,04 (-0,01; 0,09)	nd
non-OAE	zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (7,5%)	1 (1,1%)	<b>7,14 (0,84; 60,61)</b>	<b>0,06 (0,0020; 0,13)</b>	<b>16 (7; 500)</b>
	zapalenie nosogardzieli	5 (6,3%)	3 (3,4%)	1,91 (0,44; 8,27)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd
	zakażenie dróg moczowych	1 (1,3%)	6 (6,7%)	0,18 (0,02; 1,49)	-0,05 (-0,11; 0,0026)	nd
	niedokrwistość	5 (6,3%)	9 (10,1%)	0,59 (0,19; 1,85)	-0,04 (-0,12; 0,04)	nd
	nadciśnienie	6 (7,5%)	7 (7,9%)	0,95 (0,31; 2,95)	-0,0037 (-0,08; 0,08)	nd
	biegunka	4 (5,0%)	1 (1,1%)	4,63 (0,51; 42,33)	0,04 (-0,01; 0,09)	nd
	obrzęk obwodowy	4 (5,0%)	3 (3,4%)	1,51 (0,33; 6,96)	0,02 (-0,04; 0,08)	nd

Wyniki dla pozostałych raportowanych w badaniu BOULEVARD AEs (ocznych i innych niż oczne) przedstawiono w tabelach 88. i 89. w AKL wnioskodawcy.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W badaniu BOULEVARD, w 24 tyg. okresie obserwacji, nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między FAR i RAN w zakresie częstości występowania zarówno ocznych SAE i innych niż oczne SAE (non-OSAE).

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy między grupami FAR i RAN w zakresie poszczególnych OSAE i non-OSAE raportowanych w badaniu, a częstość ich występowania w porównywanych grupach nie przekroczyła 1,3%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 63. Wyniki analizy bezpieczeństwa – DME: SAE, FAR vs RAN, okres obserwacji: 24 tyg. [BOULEVARD (Sahni 2019)]**

Punkt końcowy		n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	
		FAR N=80	RAN N=89			
≥ 1 OSAE	oko badanie	1 (1,3%)	1 (1,1%)	1,11 (0,07; 18,11)	0,0013 (-0,03; 0,03)	
	oko niebadane	1 (1,3%)	0 (0,0%)	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	
≥ 1 non-OSAE		7 (8,8%)	8 (9,0)	0,97 (0,34; 2,81)	-0,0024 (-0,09; 0,08)	
≥ 1 non-OSAE prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0%)	1 (1,1)	0,15 (0,003; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
<b>Poszczególne OSAE</b>						
Zaburzenia w obrębie oka	krwotok do ciała szklanego	oko badanie	1 (1,3%)	0 (0,0%)	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)
	retinopatia cukrzycowa		0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,15 (0,003; 7,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	niedrożność żyły siatkówki	oko niebadane	1 (1,3%)	0 (0,0%)	8,27 (0,16; 419,05)	0,01 (-0,02; 0,05)

Wyniki dla poszczególnych non-OSAE raportowanych w badaniu BOULEVARD przedstawiono w tabeli 87. w AKL wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Vabysmo (farycymab) na stronach: European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB), w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), w centralnej bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (WHO UMC), a także na stronach <https://clinicaltrials.gov/> i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Jako datę wyszukiwania podano 26.10.2022 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca znalazł komunikat bezpieczeństwa FDA 2022, w którym wskazano środki ostrożności i ostrzeżenia związane ze stosowaniem leku Vabysmo (farycymab). W komunikacie FDA 2022 nie zawarto innych / nowszych informacji niż w aktualnej ChPL Vabysmo. W bazie WHO UMC wnioskodawca odnalazł informacje o raportowanych zdarzeniach niepożądanych (bez potwierdzonego związku ze stosowanym leczeniem) u pacjentów stosujących farycymab. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 9.3. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji przeprowadził wyszukiwanie weryfikująco-aktualizujące komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Vabysmo (farycymab). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.06.2023 r., na stronach EMA i URPL. Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa.

### **Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vabysmo**

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Vabysmo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu farycymabem należy:


- zaćma.


Natomiast do działań niepożądanych często występujących ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) po leczeniu farycymabem należą:

- krwotok spojówkowy,
- męty w ciele szklistym,
- przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD),
- zwiększenie ciśnienia śródgałkowego,
- ból oka,
- nasilone łzawienie.

## 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy wykazano istotnie statystycznie różnice w pierwszorzędowym punkcie końcowym (poprawa oceny ostrości wzroku – BCVA) w porównaniu FAR komparatorem RAN dla populacji ITT pacjentów z DME. W pozostałych porównaniach punktu końcowego dotyczącego zmian BCVA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniach w populacji nAMD: FAR vs. AFL, FAR vs. RAN) oraz w populacji DME (FAR vs. AFL, FAR vs. RAN).

Wnioskodawca zestawiał również porównanie FAR z wybranymi komparatorami w drugorzędowym istotnym klinicznie punkcie końcowym (redukcja grubości siatkówki w polu centralnym – CST). 



Ograniczeniami AKL wnioskodawcy był brak bezpośredniego porównania FAR z BRO w populacji nAMD oraz zastosowanie różnic w poziomach istotności statystycznej pomiędzy badaniami i punktami końcowymi.

Przeglądy systematycznie uwzględnione w AKL wnioskodawcy sugerują, że skuteczność i bezpieczeństwo FAR są nie gorsze niż w innych terapiach stosowanych w leczeniu nAMD i DME. Ograniczeniem przeglądu Khan 2020 był brak wyników III fazy badań klinicznych dotyczących FAR u chorych z nAMD i DME.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce farycymabu (Vabysmo) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla farycymabu u chorych na neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) są:

- ranibizumab (RAN);
- aflibercept (AFL);
- brolicyzumab (BRO).

W przypadku chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) jako komparatory wskazano:

- ranibizumab (RAN);
- aflibercept (AFL).

„Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanych do warunków polskich modelach otrzymanych od Wnioskodawcy, w których uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla farycymabu względem afliberceptu oraz wyniki porównania pośredniego dla farycymabu względem ranibizumabu i brolicyzumabu, stosowanych w Polsce w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki”.

W obu rozpatrywanych wskazaniach zastosowano analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), które wykonano z perspektyw płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent). Wnioskodawca wskazał, iż wyniki z perspektywy płatnika publicznego są takie same jak wyniki z perspektywy wspólnej. Wykorzystano modele Markowa, w których uwzględniono 25-letni horyzont czasowy zarówno w DME jak i AMD. W ramach analizy wrażliwości nie testowano dłuższych horyzontów. Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 365. Zastosowano model zagraniczny, który dostosowano do warunków polskich jednak w analizach wnioskodawcy nie wskazano zakresu w jakim dokonano zmian.

„Na podstawie danych z badań włączonych do AKL” stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji chorób oraz prawdopodobieństwo śmierci chorych nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modeli niejednorodnych, a więc takich, w których macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorych.

W obu modelach uwzględniono następujące stany związane z ostrością widzenia (dotyczy obu oczu):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ponadto w obu modelach uwzględniono następujące stany związane z leczeniem chorych:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentują rysunki poniżej.



**Ryc. 6 Schemat modeli ekonomicznych wnioskodawcy (stany zdrowia związane z ostrością widzenia)**



**Ryc. 7 Schemat modeli ekonomicznych wnioskodawcy (stany zdrowia związane z leczeniem)**

Według wnioskodawcy, „Struktura modeli ma na celu odwzorowanie naturalnego przebiegu choroby i rozwoju nAMD oraz DME. Modele odwzorowują strukturę oraz stany zdrowia uwzględnione w modelu dla wskazania nAMD ocenianego przez NICE w ramach raportu NICE NG82”.

W modelach wnioskodawcy przyjęto długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie, tj. 28,00 dni, biorąc pod uwagę krótki odstęp czasu między poszczególnymi cyklami wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

##### nAMD

##### DME

### Użyteczności stanów zdrowia

„Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelach określono na podstawie publikacji: Czoski-Murray 2009, gdyż jest to źródło najczęściej wykorzystywane w ramach ocen technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności na podstawie publikacji: Hodgson 2017, Brown 2000. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych”.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

„Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne”.

Częstość podawania farycymabu w leczeniu nAMD określono na podstawie danych z badania TENAYA i LUCERNE, natomiast w DME na podstawie badań YOSEMITE i RHINE. We wskazaniu nAMD oraz DME częstość dawkowania dla komparatorów określono na podstawie wyników NMA.

W ramach analizy wrażliwości we wskazaniu DME analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie częstości dawkowania przy założeniu uwzględnienia planowanego schematu dawkowania.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 64. Częstość dawkowania farycymabu w analizie podstawowej.**

nAMD			
DME			

**Tabela 65. Częstość dawkowania komparatorów – analiza podstawowa**



Do wyceny kosztu ranibizumabu, brolicyzumabu i afliberceptu wykorzystano dane refundacyjne NFZ, na podstawie których określono wartość refundacji w okresie styczeń-czerwiec 2022 roku oraz dane ze Sprawozdania NFZ, w którym wskazano liczbę rozliczonych mg w pierwszym półroczu 2022.



„W ramach podania leków uwzględniono następujące rodzaje kosztów: koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu, koszt optycznej koherentna tomografii komputerowej oraz koszt podania iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym”.

„Założono, iż koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym będzie rozliczany w ramach świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe wynosi 108,16 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Z kolei koszt optycznej koherentnej tomografii komputerowej będzie rozliczany w ramach świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna wynosi 133,00 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Ponadto w przypadku podania iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym przyjęto, iż koszt tej procedury będzie rozliczany w ramach świadczenia Przyjęcie pacjenta z trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe wynosi 378,56 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. W sytuacji, gdy dany pacjent choruje na oboje oczu w ramach jednej wizyty może otrzymać lek do każdego z oczu, co zmniejsza zużycie zasobów opieki zdrowotnej”.

„Zgodnie z podejściem zastosowanym w modelu dla wskazania nAMD ocenianym przez NICE (*NICE NG82*) przyjęto założenie, iż monitorowanie chorych będzie odbywać się przy okazji podawania leków. Jednakże nie wyklucza to możliwości wystąpienia oddzielnych wizyt dotyczących oceny skuteczności leczenia odbywających się w innych terminach niż wizyty związane z podaniem leków”.

„Ponadto w ramach kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia zarówno dla wskazania nAMD oraz DME uwzględniono koszty wynikające z monitorowania leczenia w ramach programu lekowego – monitorowanie wynosi odpowiednio 205,00 PLN oraz 249,00 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej”.

### Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

**Tabela 66. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie**

Parametr			Wartość / założenie	Źródło																																																																								
Charakterystyka pacjentów	nAMD	Początkowy wiek chorych [lata]	76,00	Łączne wyniki z badania TENAYA i LUCERNE																																																																								
		odsetek mężczyzn																																																																										
Charakterystyka pacjentów	DME	Początkowy wiek chorych [lata]	62,00	Łączne wyniki z badania YOSEMITE i RHINE																																																																								
		odsetek mężczyzn																																																																										
Częstość zdarzeń niepożądanych			Przedstawiono w rozdz. 6.4. w tab. 28. oraz tab 35.	YOSEMITE RHINE TENAYA LUCERNE																																																																								
Wartości użyteczności			<p><b>Tabela 67. Wartości użyteczności – analiza podstawowa</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="7"></th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>																																																																									

Parametr		Wartość / założenie						Źródło																													
<b>Koszty</b>																																					
Vabysmo (farycymab)																																					
Koszty komparatorów		<p><b>Tabela 68. Koszty komparatorów – analiza podstawowa [PLN]</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Cena za 1 mg – pers. NFZ</th> <th>Koszt za opakowanie – pers. NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ranibizumab</td> <td>1 252,80</td> <td>2 881,44</td> </tr> <tr> <td>Aflibercept</td> <td>392,45</td> <td>1 569,81</td> </tr> <tr> <td>Brolucizumab</td> <td>103,89</td> <td>2 056,99</td> </tr> </tbody> </table>						Substancja	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Ranibizumab	1 252,80	2 881,44	Aflibercept	392,45	1 569,81	Brolucizumab	103,89	2 056,99	Sprawozdania NFZ																	
Substancja	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. NFZ																																			
Ranibizumab	1 252,80	2 881,44																																			
Aflibercept	392,45	1 569,81																																			
Brolucizumab	103,89	2 056,99																																			
Koszt podania leków w programie lekowym		<p>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 108,16 zł</p> <p>przyjęcie pacjenta z trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym 378,56 PLN</p>						Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL																													
Koszty diagnostyki i monitorowania		<p>Założono, iż koszt wizyty u okulisty będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna wynosi 75,00 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Z kolei wycenę kosztu optycznej koherentnej tomografii komputerowej opisano w rozdziale 6.2 AE wnioskodawcy. Tym samym łączny koszt jednej niezależnej wizyty wynosi 208,00 PLN.</p> <p><b>Tabela 69. Dodatkowe wizyty związane z monitorowaniem leczenia chorych – wskazanie DME</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Tabela 70. Dodatkowe wizyty związane z monitorowaniem leczenia chorych – wskazanie DME</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Roczny koszt monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ</th> <th>Koszt na cykl monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nAMD</td> <td>205,00</td> <td>15,72</td> </tr> <tr> <td>DME</td> <td>249,00</td> <td>19,09</td> </tr> </tbody> </table>																										Wskazanie	Roczny koszt monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ	Koszt na cykl monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ	nAMD	205,00	15,72	DME	249,00	19,09	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ
Wskazanie	Roczny koszt monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ	Koszt na cykl monitorowania w ramach programu lekowego B.70 – pers. NFZ																																			
nAMD	205,00	15,72																																			
DME	249,00	19,09																																			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		<p><u>nAMD</u></p> <p>W analizie uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaćma,</li> <li>• zapalenie naczyńówki,</li> <li>• otarcie rogówki,</li> <li>• zapalenie wnętrza gałki ocznej,</li> <li>• zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe,</li> <li>• zwyrodnienie płamki,</li> <li>• łzawienie nabłonka barwnikowego siatkówki,</li> <li>• otworopochodne odwarstwienie siatkówki,</li> <li>• udar mózgu,</li> <li>• trakcyjne odwarstwienie siatkówki,</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka,</li> </ul>						Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ																													

Parametr	Wartość / założenie	Źródło																											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wirusowe zapalenie błony naczyniowej oka,</li> <li>zmniejszona ostrość widzenia,</li> <li>krwotok do ciała szklanego,</li> <li>zapalenie ciała.</li> </ul> <p><b>Tabela 71. Podsumowanie kosztów leczenia AE's w nAMD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>DME</b> W analizie uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie wnętrza gałki ocznej,</li> <li>przedarciowe odwarstwienie siatkówki,</li> <li>otworopochodne odwarstwienie siatkówki,</li> <li>udar mózgu.</li> </ul> <p><b>Tabela 72. Podsumowanie kosztów leczenia AE's w DME</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>																												

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizy kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki CUA, wyniki CCA przedstawiono w rozdz. 8.2. AE wnioskodawcy. nAMD

**Tabela 73. Wyniki analizy podstawowej (CUA) w nAMD dla FAR vs RAN z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	RAN
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie farycymabu w miejsce ranibizumabu jest

**Tabela 74. Wyniki analizy podstawowej (CUA) w nAMD dla FAR vs AFL z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	AFL
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie farycymabu w miejsce afliberceptu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania FAR vs AFL wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji [redacted].

**Tabela 75. Wyniki analizy podstawowej (CUA) w nAMD dla FAR vs BRO z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	BRO
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie farycymabu w miejsce brolocymabu [redacted] przy braku RSS oszacowany ICUR dla porównania FAR vs BRO wyniósł [redacted]. Wartość ICUR (bez RSS) [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### DME

**Tabela 76. Wyniki analizy podstawowej (CUA) w DME dla FAR vs RAN z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	RAN
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie farycymabu w miejsce ranibizumabu [redacted] przy braku RSS oszacowany ICUR dla porównania FAR vs RAN wyniósł [redacted]. Wartość ICUR (bez RSS) [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

**Tabela 77. Wyniki analizy podstawowej (CUA) w DME dla FAR vs AFL z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	AFL
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie farycymabu w miejsce afliberceptu [redacted]. Przy uwzględnieniu RSS wykazano [redacted] przy braku RSS oszacowany ICUR dla porównania FAR vs AFL wyniósł [redacted]. Wartość ICUR (bez RSS) [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana wartość progowa (**komentarz analityka Agencji**: oszacowana przez analityków Agencji – wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy) ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

#### nAMD

- FAR vs RAN: [redacted];

Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

- FAR vs AFL: [redacted];

Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

- FAR vs BRO: [redacted];

Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

#### DME

- FAR vs RAN: [redacted];

Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

- FAR vs AFL: [redacted].

Oszacowana wartość progowa jest [redacted].

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vabysmo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] w przypadku pacjentów z nAMD oraz [redacted] u pacjentów z DME.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe oraz wielokierunkowe analizy wrażliwości. W ramach analizy jednokierunkowej wnioskodawcy testowano alternatywne wartości parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wybranych wariantów analizy wrażliwości (3 w największym stopniu wpływające na wyniki).

Tabela 78. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS
		ICUR [PLN/QALY]
<b>nAMD</b>		
<b>FAR vs RAN</b>		
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>2</sup> 175 926 zł/QALY

Parametr	Wartość parametru	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS
		ICUR [PLN/QALY]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>FAR vs AFL</b>		
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>FAR vs BRO</b>		
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>DME</b>		
<b>FAR vs RAN</b>		
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>FAR vs AFL</b>		
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy mieć na uwadze, iż wariant analizy wrażliwości, w ramach którego uwzględniano alternatywne dane dla zużycia opakowań (wastage) obarczony jest dużą niepewnością. Zgodnie z ChPL Vabysmo fiołka zawiera więcej produktu leczniczego niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z fiołki (0,24 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Każda fiołka powinna być stosowana wyłącznie do leczenia jednego oka. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami nie istnieje możliwość dzielenia dawki.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 10.1.2 oraz 10.2.2.

**Tabela 79. Wybrane wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy**

Porównanie	odsetek wyników poniżej progu opłacalności [%]
<b>nAMD</b>	
FAR vs RAN	[REDACTED]

FAR vs AFL	
FAR vs BRO	
<b>DME</b>	
FAR vs RAN	
FAR vs AFL	

Model elektroniczny wnioskodawcy uwzględniał także możliwość przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości bez RSS, jednak w wyniku błędu nie było możliwe wygenerowanie wyników. Tym samym nie było możliwości weryfikacji wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 80. 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 wnioskami?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Dawkowanie w AE w wariantach podstawowym uwzględniono na podstawie danych z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano dawkowanie zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Czoski-Muray 2009. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano użyteczności na podstawie publikacji: Hodgson 2017, Brown 2000. Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na konstrukcję modelu nie było możliwości zaimplementowania stanów użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe oraz wielokierunkowe analizy wrażliwości.

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

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (25-letni)”.



- „Oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ranibizumabem i brolicyzumabem w populacji chorych z nAMD oraz z ranibizumabem w populacji chorych z DME na wynikach porównania pośredniego”.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Dodatkowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest również konieczność ekstrapolacji danych dot. skuteczności wnioskowanej technologii i porównywanych interwencji.

W ramach AE dokonano porównania z właściwym zestawem technologii opcjonalnych (analogicznie do pozostałych analiz wnioskodawcy dla nAMD RAN, AFL i BRO; dla DME: RAN i AFL). AE przedstawiono z perspektyw NFZ oraz wspólnej (tożsame wyniki ze względu na brak kosztów różniących.).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości. Wątpliwości budzi pominięcie wyników z badań AVENUE, STAIRWAY i BOULEVARD w AE w zakresie wykorzystanych danych dotyczących skuteczności.

W AE wnioskodawcy uwzględniono częstość podawania farycymabu w leczeniu nAMD na podstawie danych z badania TENAYA i LUCERNE, natomiast w DME na podstawie badań YOSEMITE i RHINE. We wskazaniu nAMD oraz DME częstość dawkowania dla komparatorów określono na podstawie wyników NMA. Powyższe założenia stanowią ograniczenie, w ramach analizy powinno być uwzględnione dawkowanie zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: danych literaturowych oraz arbitralnych założeń wnioskodawcy.

W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tą wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Również zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań. Ograniczenia wskazane w ramach AKL mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z danych NFZ, komunikatów DGL, Obwieszczenia MZ oraz na podstawie założeń wnioskodawcy.

W związku z uwzględnieniem produktu leczniczego Ximluci (ranibizumab) w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne (patrz. rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację: wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca testował wykorzystanie alternatywnych (skrajnych bądź zerowych) wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu celem sprawdzenia, czy uzyskane zostaną oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelach stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. W ramach walidacji nie wykryto nieprawidłowości.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca ocenił zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Modele wykorzystane do oszacowania opłacalności kosztowej stosowania farycymabu w porównaniu z komparatorami stosowanymi w nAMD i DME odwzorowują strukturę oraz stany zdrowia uwzględnione w modelu

dla wskazania nAMD ocenianego przez NICE w ramach raportu NICE NG82. Ponadto w zostało wykorzystane to samo źródło danych dot. użyteczności.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca dokonał porównania modeli opisanych w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego, tj. odpowiednio neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki. W wyniku przeglądów systematycznych wykonanych w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne (NICE TA800, NICE TA799), w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

„W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano następujące podobieństwa i rozbieżności względem analizy *NICE TA800*. Podobieństwa dotyczyły:

- uwzględnienia dożywotnego horyzontu czasowego wynoszącego 25 lat,
- [REDAKTED]
- [REDAKTED]
- uwzględnionych badań klinicznych (*TENAYA* i *LUCERNE*),
- częstości występowania choroby drugiego oka,
- miesięcznej zachorowalności na drugie oko.

Rozbieżności dotyczyły:

- stanów uwzględnionych w modelu,
- zastosowanej techniki analitycznej,
- uwzględnionych komparatorów (przy czym grupa ERG wskazała na brolicyzumab jako jeden z komparatorów we wskazaniu nAMD, który został uwzględniony w ramach niniejszej analizy),
- wysokości stopy dyskonta kosztów.

Z kolei w zakresie przyjętej w niniejszej analizie metodyki zaobserwowano następujące podobieństwa i rozbieżności względem analizy *NICE TA799*. Podobieństwa dotyczyły:

- uwzględnionych w analizie komparatorów,
- dożywotnego horyzontu czasowego wynoszącego 25 lat,
- uwzględnienia zdarzeń niepożądanych,
- uwzględnionych badań klinicznych (*YOSEMITE* i *RHINE*),
- częstości występowania choroby drugiego oka oraz miesięcznej zachorowalności na drugie oko.

Rozbieżności dotyczyły:

- stanów uwzględnionych w modelu,
- zastosowanej techniki analitycznej,
- wysokości stopy dyskonta kosztów”.

W ramach dyskusji w AE wnioskodawcy odniesiono się do wyników innych analiz ekonomicznych. Tym samym zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji zidentyfikowali błąd obliczeniowy w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy polegający na braku możliwości wygenerowania wyników w ramach analizy wielokierunkowej.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z uwzględnieniem w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. produktu leczniczego Ximluci (ranibizumab) finansowanego w ramach programu lekowego B.70. analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne w ramach, których cenę RAN uwzględniono dla produktu leczniczego Ximluci. Pozostałe założenia i dane w modelu pozostały niezmiennie względem wariantu podstawowego w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

#### nAMD

**Tabela 81. Wyniki oszacowań własnych Agencji w nAMD dla FAR vs RAN z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	RAN
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analityka Agencji stosowanie farycymabu w miejsce ranibizumabu jest [redacted]. Wartość ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### DME

**Tabela 82. Wyniki oszacowań własnych Agencji w DME dla FAR vs RAN z RSS/bez RSS**

Parametr	FAR	RAN
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analityka Agencji stosowanie farycymabu w miejsce ranibizumabu [redacted] przy braku RSS oszacowany ICUR dla porównania FAR vs RAN wyniósł [redacted]. Wartość ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzone oszacowania własne uwzględniające alternatywną wartość kosztu RAN (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r.) powinny być traktowane jako podstawowe wyniki dla porównania FAR vs RAN. Wyniki z perspektyw NFZ oraz wspólnej analogicznie do innych przedstawionych w niniejszej AWA są tożsame. [redacted]

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analiz wnioskodawcy wskazały, iż FAR [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami [redacted]

Należy zwrócić uwagę, iż w wyniki modelowania wskazują na [redacted]. Tym samym oszacowane ICUR obarczone są niepewnością i wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Wyniki analizy progowej wskazały, iż dla:

nAMD

[Redacted text]

DME

[Redacted text]

Największy wpływ na zmianę wyników w ramach analiz wrażliwości wykazywało uwzględnienie alternatywnych źródeł danych: [Redacted text].

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Ograniczeniem AE była konieczność oparcia analizy dla porównaniach pośrednich w przypadku porównania FAR vs BRO. Tym samym oparcie porównań FAR vs RAN zarówno u pacjentów z nAMD oraz z DME na wynikach NMA w analizach wnioskodawcy stanowi kolejne ograniczenie analizy, ze względu na dostępność RCT bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Dodatkowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest również konieczność ekstrapolacji danych dot. skuteczności porównywanych interwencji.

Przeprowadzone oszacowania własne uwzględniające alternatywną wartość kosztu RAN (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r.) powinny być traktowane jako podstawowe wyniki dla porównania FAR vs RAN. Nie wykazano [Redacted text].

## 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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vabysmo (farycymab) w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I i II rok refundacji, obejmujące okres od września 2023 r. do końca sierpnia 2025 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z AMD stosują aflibercept (AFL), ranibizumab (RAN) lub brolicyzumab (BRO), a pacjenci z DME otrzymują terapię AFL lub RAN. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Vabysmo (farycymab) jest objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i będzie częściowo przejmować udziały AFL, RAN i BRO (w przypadku AMD) lub AFL i RAN (w przypadku DME).

Dla obu scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny (min.) oraz maksymalny (max). Ponadto, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 365.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) oraz pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

W ramach oszacowań liczebności populacji z nAMD określono liczebność populacji w wariancie minimalnym i maksymalnym, a na ich podstawie wyznaczono liczebność populacji w wariancie prawdopodobnym.

Oszacowanie liczebności populacji z nAMD w poszczególnych wariantach (tj. minimalnym i maksymalnym) wykonano na podstawie:

- wariant minimalny:

Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji z nAMD na lata 2022-2024. Zastosowano trend liniowy.

Wnioskodawca założył, iż

- wariant maksymalny: [REDACTED] – danych z raportu wnioskodawcy: [REDACTED]

W AWB wnioskodawcy, w celu oszacowania liczebności populacji z DME, dla poszczególnych wariantów wykorzystano następujące dane:

- wariant prawdopodobny:
  - I rok refundacji: [REDACTED]
  - II rok refundacji: [REDACTED]
- wariant minimalny: [REDACTED], na podstawie którego określono, iż AFL i RAN „posiadają obecnie łącznie [REDACTED] udziałów rynkowych we wskazaniu DME”. Oszacowane liczebności pacjentów na lata 2022, 2023 i 2024 zostały przemnożone przez ww. odsetek. [REDACTED]
- wariant maksymalny:

- I rok refundacji: [REDACTED]
- II rok refundacji: [REDACTED]

W AWB wnioskodawca przyjął założenie, że „wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia w pierwszym roku horyzontu czasowego będą kontynuować leczenie w drugim roku”, uzasadniając je „znikomą” śmiertelnością we wnioskowanym wskazaniu („nAMD oraz DME nie są chorobami śmiertelnymi”).

Udziały w rynku dla poszczególnych substancji stosowanych w leczeniu nAMD i DME w scenariuszu istniejącym określono na podstawie danych z [REDACTED]. Wnioskodawca wskazał, że [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>3</sup> [REDACTED]

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/085/AWA/085\\_AWA\\_4351\\_25\\_2017\\_LUCENTIS\\_DME\\_2017.09.08.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/085/AWA/085_AWA_4351_25_2017_LUCENTIS_DME_2017.09.08.pdf) (data dostępu: 15.06.2023 r.)

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/224/AWA/224\\_AWA\\_OT-4351-41\\_Eylea%20DME.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/224/AWA/224_AWA_OT-4351-41_Eylea%20DME.pdf) (data dostępu: 15.06.2023 r.)

Tabela 83. Udziały w rynku – założenie wnioskodawcy

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>nAMD</b>				
FAR				
AFL				
RAN				
BRO				
<b>DME</b>				
FAR				
AFL				
RAN				

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały w rynku.

W AWB kategorii kosztów zaczerpnięto z AE wnioskodawcy: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (patrz rozdz.

„W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie we wrześniu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię we wrześniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2-letniemu leczeniu w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 8 do 19 miesiąca modelu itd.” Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.6.2. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (populacja łączna: AMD i DME)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (populacja łączna: AMD i DME)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, w wariantcie z RSS będzie związane z [REDAKTOWANE]. Natomiast w wariantcie bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Vabysmo (farycymab) będzie związane z [REDAKTOWANE].

Wyniki AWB wnioskodawcy osobno dla populacji z AMD i populacji DME przedstawiono w rozdz. 2.8.2. AWB wnioskodawcy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 86. 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?	?	Oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oparto na liczebności populacji obecnie leczonej w ramach programu lekowego B.70. Natomiast nie uwzględniono możliwości istnienia grupy pacjentów, która nie może być leczona AFL, RAN czy BRO (w przypadku pacjentów z nAMD) czy AFL albo RAN (w przypadku populacji z DME), natomiast mogłaby być leczona FAR (potencjalne niedoszacowanie populacji).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Vabysmo nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Należy zauważyć, iż zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oraz ChPL Vabysmo, jedno wstrzyknięcie farycymabu obejmuje podanie 6 mg leku, natomiast w 1 fiołce zawarte jest 28,8 mg farycymabu. Zgodnie z zapisami ChPL Vabysmo, „Zapewnia to użytkową ilość leku pozwalającą dostarczyć pojedynczą dawkę 0,05 ml roztworu zawierającą 6 mg farycymabu”. „Fiołka zawiera więcej produktu leczniczego niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z fiołki (0,24 ml). Ponadto, „Każda fiołka powinna być stosowana wyłącznie do leczenia jednego oka”. Uwzględniając wnioskowany sposób dawkowania w ramach programu lekowego, na jednego pacjenta przypada od 5 do 8 dawek w I roku i od 3 do 6 dawek w II roku refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dotyczącej liczebności pacjentów leczonych FAR, deklarowana liczba dostarczonych opakowań pozwoli na pokrycie zapotrzebowania w I i II roku refundacji, zarówno w wariancie podstawowym, minimalnym i maksymalnym, w przypadku, gdy 1 fiołka zostanie wykorzystana do przygotowania 1 dawki.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

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

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AWB wnioskodawcy):

- „W scenariuszu nowym przyjęto założenie, iż farycymab będzie stopniowo przejmować udziały rynkowe, tj. w [redacted]

[redacted] Podejście takie należy uznać za konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia dla farycymabu minimalnej oraz maksymalnej wielkości udziałów w rynku”;

- „W scenariuszu nowym przyjęto analogiczne założenie jak w przypadku wskazania nAMD, iż farycymab będzie stopniowo przejmować udziały rynkowe, tj. [redacted]

[redacted] Podejście takie należy uznać za konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia dla farycymabu minimalnej oraz maksymalnej wielkości udziałów w rynku”.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych

w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wniosku z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł m.in. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, eksperci, ankietowani przez Agencję wskazali, iż obecna liczebność populacji z nAMD może wynosić od 37 tys. do 270 tys. chorych, a odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana określono na 30-60% w I roku i 40-60% w II roku refundacji. Natomiast liczebność populacji z DME eksperci ankietowani przez Agencję określili na od 7 tys. do 60 tys. chorych, a odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana określono na 30-70% w I roku i 10-50% w II roku refundacji (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Ze względu na duże rozbieżności w oszacowanych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję liczebnościach populacji, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych w tym zakresie (tj. uwzględniających liczebności populacji wskazane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję).

Należy także zauważyć, iż AWB obejmowała 2 modele elektroniczne: osobno dla wskazania nAMD i dla wskazania DME, w ramach których przeprowadzono oszacowania analizy podstawowej i analiz wrażliwości osobno dla nAMD i DME. W AWB wnioskodawcy wyniki analizy podstawowej przedstawiono m.in. dla całej wnioskowanej populacji (tj. nAMD i DME) jednakże oszacowań tych nie można było przeprowadzić w modelach elektronicznych. Analitycy Agencji zsumowali koszty otrzymane w ramach oszacowań analiz podstawowych dla nAMD i DME w dostarczonych modelach ekonomicznych: wyniki były zgodne z tymi przedstawionymi w AWB wnioskodawcy.

W ramach prac nad niniejszą AWA otrzymano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70 (oraz wcześniej obowiązujących B.70 i B.120 – dotyczących leczenia osobno pacjentów z nAMD i DME), w tym leczonych poszczególnymi substancjami refundowanymi w ramach ww. PL (patrz rozdz. 3.3. i 3.5. niniejszej AWA). Jednakże ze względu na konstrukcję modeli elektronicznych wnioskodawcy i przyjęte założenia [REDACTED], analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych uwzględniających dane NFZ.

W AWB wnioskodawcy wykorzystano obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku (tj. Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2022 r.). Natomiast na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA aktualnym było obwieszczenie MZ z dnia 20 czerwca 2023 r., w ramach którego obniżeniu uległa cena leku Lucentis (ranibizumab) oraz włączono do refundacji produkt leczniczy Ximluci (anibizumab) finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.70. W AWB koszty komparatorów zaczerpnięto z innych źródeł (dane refundacyjne NFZ, sprawozdania NFZ), natomiast ceny zaczerpnięte z obwieszczenia MZ uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono natomiast oszacowania AWB uwzględniające cenę RAN z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz utworzenie dla wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- wariant minimalny analizy;
- wariant maksymalny analizy;
- alternatywne źródło danych do wyceny kosztu komparatorów;
- alternatywne udziały w rynku w scenariuszu nowym;

- uwzględnienie alternatywnego dawkowanej liczby podań FAR i komparatorów;
- uwzględnienie alternatywnego zużycia opakowań (w oparciu o praktykę kliniczną komparatorów);
- nieuwzględnienie choroby drugiego oka.

Wnioskodawca wyniki analizy wrażliwości przedstawił osobno dla populacji z nAMD i populacji DME, nie przedstawiono natomiast wyników łącznych dla całej wnioskowanej populacji (nAMD + DME).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych oraz warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania.

**Tabela 87. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i maksymalny oraz wybrane wyniki analizy wrażliwości (wyniki inkrementalne) [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
<b>nAMD</b>		
<b>Analiza podstawowa</b>		
<b>Wariant minimalny</b>		
<b>Wariant maksymalny</b>		
<b>DME</b>		
<b>Analiza podstawowa</b>		
<b>Wariant minimalny</b>		
<b>Wariant maksymalny</b>		

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż w ramach wariantu maksymalnego prognozowane wydatki względem wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy zwiększą się:

- dla populacji z nAMD: [redacted]
- dla populacji z DME: [redacted]

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/RPT/4221\\_41\\_2021\\_Bewacyzumab.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/RPT/4221_41_2021_Bewacyzumab.pdf) (data dostępu: 16.06.2023 r.)

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż w populacji z nAMD, z perspektywy NFZ, w wariantcie z RSS, największy wpływ na wyniki AWB

Natomiast w wariantcie bez RSS (z perspektywy NFZ) największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie

Natomiast w odniesieniu do populacji z DME, wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż z perspektywy NFZ, w wariantcie z RSS, największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (aktualne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA: obwieszczenie z dnia 20 czerwca 2023 r.). W związku z tym, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki podstawowej AWB (wariant prawdopodobny) uwzględniające aktualne ceny RAN. Pozostałe parametry modelu wnioskodawcy pozostały niezmienione.

**Tabela 88. Oszacowania Agencji – koszty inkrementalne (populacja łączna: nAMD i DME)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Uwzględnienie ceny RAN na podstawie Obwieszczenia MZ z 20.06.2023 r.		

Uwzględnienie aktualnych kosztów RAN (na podstawie obwieszczenia MZ z 20 czerwca 2023 r.) wskazuje, że w perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS,

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS, wskazują na w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, natomiast w wariantcie oszacowań bez RSS:

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji, przejmowania udziałów przez wnioskowaną technologię oraz . Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące ww. parametrów w analizie wrażliwości miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. Warto też zwrócić uwagę, iż wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie kosztów komparatorów (RAN) zaczerpnięte z aktualnego (na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) obwieszczenia MZ, opublikowanego po dacie złożenia wniosku (patrz rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA).

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach wnioskowanego programu lekowego (PL), proponowane jest rozszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z AMD i DME o możliwość leczenia farycymabem. Należy jednak zwrócić uwagę, że w proponowanych zapisach nie uwzględniono dawkowania substancji aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.70. W aktualnym PL kryteria kwalifikacji, kryteria wyłączenia i badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w części A programu (tj. dotyczące leczenia pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)) są przedstawione osobno dla każdej substancji, natomiast w proponowanym PL zostały ujęte łącznie dla afliberceptu, ranibizumabu, brolicizumabu oraz aktualnie wnioskowanego farycymabu.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do elementów (wskazanych w poniższej tabeli) ocenianego programu lekowego.

**Tabela 89. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego**

Oceniany program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
<b>Pacjenci z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)</b>			
Kryteria kwalifikacji	nie wskazano	„Utrzymać jak w obecnie funkcjonującym programie lekowym”	„Bez uwag”
Czas leczenia w programie	nie wskazano		
Kryteria wyłączenia z programu	„Bez uwag”	nie wskazano	„Jak w innych preparatach anti-VEGF Ewentualnie badanie angiografii fluoresceinowej w przypadku niewyjaśnionego znacznego pogorszenia widzenia (BCVA)”
Schemat dawkowania ruksolitynibu			
Wstrzymanie podawania ruksolitynibu			
Zmiana leku w trakcie leczenia			
Badania przy kwalifikacji do leczenia farycymabem		„Utrzymać jak w obecnie funkcjonującym programie lekowym”	
Monitorowanie leczenia		„Wizyty w zależności od wyników terapii i według uznania lekarza. W przypadku pogorszenia parametrów skrócenie odstępów między iniekcjami lub zakończenie leczenia”	
<b>Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)</b>			
Kryteria kwalifikacji	„Bez uwag”	„Utrzymać jak w obecnie funkcjonującym programie lekowym”	„Jak w innych preparatach anti-VEGF”
Czas leczenia w programie			„Leczenie przewlekłe, czas zależy od efektu leczenia”
Kryteria przerwania terapii ruksolitynibem			„Bez uwag”
Kryteria wyłączenia z programu			
Schemat dawkowania ruksolitynibu			
Wstrzymanie podawania ruksolitynibu			



Oceniany program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice	Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Zmiana leku w trakcie leczenia			
Badania przy kwalifikacji do leczenia farycymabem			„Jak w innych preparatach anti-VEGF”
Monitorowanie leczenia			„Wizyty w zależności od wyników terapii i według uznania lekarza. W przypadku pogorszenia parametrów skrócenie odstępów między iniekcjami lub zakończenie leczenia”

Pan prof. Marek Rękas (Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki) dodatkowo wskazał, iż „w PL DME powinien być wkrótce wprowadzony schemat „lecz i wydłużaj”. Należy najpierw opracować system oceny jakości w NFZ by można było kontrolować ośrodki, w których odstępów między dawkami leków wydłużałyby się powyżej 4 miesięcy. Zbyt rzadko podawane iniekcje doprowadzają do pogorszenia ostrości wzroku i niezadawalających wyników prowadzonego leczenia”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vabysmo (farycymab) w leczeniu nAMD i DME przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.06.2023. przy zastosowaniu słów kluczowych: Vabysmo i faricimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych dla wskazania AMD (w tym 2 warunkowe) i 5 rekomendacji pozytywnych dla wskazania DME (w tym 3 warunkowe).

W rekomendacjach pozytywnych dla wskazania nAMD zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność farycymabu względem komparatorów (afliberceptu i ranibizumabu) oraz fakt, iż farycymab stanowi dodatkową opcję leczenia dla pacjentów z nAMD. W 2 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, m.in. u pacjentów leczonych farycymabem wynik BCVA powinien zawierać się w zakresie pomiędzy 6/12-6/96 i obniżenie ceny, np. do kosztu najtańszego aktualnie refundowanego w leczeniu nAMD leku anty-VEGF.

W rekomendacjach pozytywnych dla wskazania DME również zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność farycymabu względem komparatorów (afliberceptu i ranibizumabu) oraz fakt, iż farycymab stanowi dodatkową opcję leczenia dla pacjentów z DME. W 3 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, m.in. u pacjentów leczonych farycymabem początkowa centralna grubość siatkówki oka na początku leczenia powinna wynosić  $\geq 400$  mikrometrów, początkowa BCVA powinna wynosić  $\leq 75$  liter ETDRS oraz obniżenie ceny, np. do kosztu najtańszego aktualnie refundowanego w leczeniu nAMD leku anty-VEGF.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 90. Rekomendacje refundacyjne dla leku Vabysmo (farycymab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>AMD</b>		
<b>G-BA 2023</b>	Dorośli pacjenci z nAMD	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna, pomimo braku wykazanej dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednimi komparatorami (afliberceptem lub ranibizumabem)  Ocenę oparto na 2 badaniach: TENAYA i LUCERNE (w obu przeprowadzono porównanie farycymabu względem afliberceptu): na ich podstawie nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania farycymabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem.
<b>NICE 2022</b>	Dorośli pacjenci z nAMD	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa Farycymab jest zalecany jako opcja leczenia nAMD, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik BCVA zawiera się w zakresie pomiędzy 6/12 a 6/96;</li> <li>• nie stwierdzono trwałych uszkodzeń strukturalnych dołka środkowego siatkówki;</li> <li>• obszar zmian zwyrodnieniowych wynosi <math>\leq 12</math> obszaru tarczy w największym wymiarze liniowym;</li> <li>• stwierdzono oznaki niedawnej progresji choroby (np. rozrost naczyń krwionośnych wykazany przez angiografię fluoresceinową lub wystąpienie zmian w ostrości wzroku);</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarczy FAR po obniżonej cenie, zgodnie z zawartym porozumieniem.</li> </ul> <p>Autorzy rekomendacji NICE wskazali, iż w przypadku gdy pacjent i lekarz prowadzący stwierdzą, że farycymab stanowi jedną z możliwych i odpowiednich terapii (obok afliberceptu)</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>i ranibizumabu), należy wybrać najtańszą opcję terapeutyczną. Zaleca się uwzględnić koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę i porozumienie cenowe.</p> <p>Terapię farycymabem należy kontynuować tyko w przypadku, gdy stwierdzono utrzymywanie się odpowiedniej odpowiedzi na leczenie. Kryteria przerwania terapii powinny obejmować trwale pogorszenie ostrości wzroku i zmiany anatomiczne siatkówki.</p> <p>Wskazano, iż dowody z badań klinicznych pokazują, że farycymab jest tak samo skuteczny jak aflibercept. Pośrednie porównanie farycymabu z ran bizumabem także wskazuje na porównywalną skuteczność kliniczną.</p> <p>Porównanie kosztów wskazuje, że ogólne korzyści zdrowotne i koszty terapii farycymabu są podobne do afliberceptu i ran bizumabu. W związku z tym NICE zaleca, by farycymab w leczeniu nAMD, powinien być stosowany w tej samej populacji, co afl bercept i ranibizumab.</p>
<b>SMC 2022</b>	Dorośli pacjenci z nAMD	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna</p> <p>Farycymab stanowi dodatkową opcję leczenia dla pacjentów z nAMD.</p>
<b>CADTH 2022</b>	Dorośli pacjenci z nAMD	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa</p> <p>Lek Vabysmo powinien być objęty refundacją wyłącznie w przypadku pacjentów z nAMD, zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez Health Canada.</p> <p>Lek Vabysmo powinien być refundowany tylko wtedy, gdy został przepisany przez okulistę mającego doświadczenie w leczeniu nAMD, a koszt podania nie przekracza kosztu najtańszego leku finansowanego ze środków publicznych w leczeniu nAMD.</p> <p>Dowody z 2 badań klinicznych wykazały, że Vabysmo nie jest gorszy od produktu leczniczego Eylea pod względem utrzymywania lub poprawy wyrazistości lub ostrości widzenia u pacjentów z nAMD. Chociaż lek Vabysmo można podawać w odstępach maksymalnie co 16 tygodni, nie ma wystarczających dowodów na to, że leczenie preparatem Vabysmo skutkuje mniejszą liczbą wstrzyknięć niż w przypadku innych metod leczenia nAMD.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na to, że Vabysmo działa lepiej niż inne leki objęte finansowaniem ze środków publicznych dla pacjentów z nAMD. W związku z tym cena leku Vabysmo nie powinna przekraczać ceny najtańszego leku objętego publicznymi planami lekowymi, aby nie zwiększyć wydatków budżetowych.</p>
<b>PBAC 2022</b>	Dorośli pacjenci z nAMD	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna</p> <p>PBAC rekomenduje finansowanie farycymabu w leczeniu nAMD. W uzasadnieniu wskazano m.in. akceptowalną efektywność kosztową leczenia farycymabem w porównaniu z innymi lekami anty-VEGF (takimi jak aflibercept i ranibizumab) stosowanymi we wskazaniu nAMD.</p> <p>Zwrócono uwagę, że na podstawie badań TENAYA i LUCERNE wykazano istotnie statystycznej różnicy między skutecznością farycymabu i afliberceptu (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych). Wskazano na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania farycymabu z afliberceptem, ponadto terapia farycymabem wiązała się z mniejszą liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z afliberceptem. Ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania farycymabu uznano za niskie i zgodne z profilem bezpieczeństwa dla innych inhibitorów anty-VEGF. Dodatkowo PBAC uznał, że zdarzenia niepożądane w praktyce klinicznej będą prawdopodobnie zależne od częstości podawania leku.</p>
<b>DME</b>		
<b>G-BA 2023</b>	Dorośli pacjenci z DME	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna, pomimo braku wykazanej dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednimi komparatorami (ranibizumabem lub afliberceptem)</p> <p>Ocenę oparto na 2 badaniach: YOSEMITE i RHINE (w obu przeprowadzono porównanie farycymabu względem afliberceptu) oraz metaanalizie tych badań. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie zgonów, BCVA, jakości życia czy jakości życia związanej z ostrością widzenia. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, nie można wywnioskować żadnych zalet ani wad istotnych dla oceny korzyści stosowania farycymabu. W ocenie ogólnej, nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania farycymabu w porównaniu z afliberceptem.</p>
<b>NICE 2022</b>	Dorośli pacjenci z DME	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa</p> <p>Farycymab jest zalecany jako opcja leczenia DME, tyko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na początku leczenia centralna grubość siatkówki oka wynosi 400 mikrometrów lub więcej;</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarczy farycymab zgodnie z ustaleniami handlowymi.</li> </ul> <p>Autorzy rekomendacji NICE wskazali, iż w przypadku gdy chory i lekarz prowadzący stwierdzą, że farycymab stanowi jedną z możliwych i odpowiednich terapii (obok afl berceptu i ran bizumabu) należy wybrać najtańszą opcję terapeutyczną. Zaleca się uwzględnić koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę i porozumienie cenowe.</p> <p>Wskazano, iż dowody z badań klinicznych pokazują, że farycymab jest tak samo skuteczny jak aflibercept. Pośrednie porównanie farycymabu z ran bizumabem także wskazuje na porównywalną skuteczność kliniczną.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Porównanie kosztów wskazuje, że ogólne korzyści zdrowotne i koszty terapii farycymabu są podobne do afliberceptu i ran bizumabu. W związku z tym NICE zaleca, by farycymab w leczeniu DME, powinien być stosowany w tej samej populacji, co aflibercept i ranibizumab.
<b>SMC 2022</b>	Dorośli pacjenci z DME	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa Lek Vabysmo powinien być stosowany u dorosłych pacjentów z DME, u których początkowa najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosi $\leq 75$ liter ETDRS. Wskazano, iż w 2 badaniach III fazy, po 1 stosowania roku farycymab był nie gorszy od leczenia anty-VEGF pod względem zmiany BCVA względem wartości wyjściowych.
<b>CADTH 2022</b>	Dorośli pacjenci z DME	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa Lek Vabysmo powinien być refundowany tylko wtedy, gdy został przepisany przez okulistę z doświadczeniem w leczeniu DME, a koszt produktu Vabysmo nie przekracza najtańszego leku anty-VEGF objętego publicznymi planami leczenia DME. Dowody z 2 badań klinicznych wykazały, że lek Vabysmo nie jest gorszy niż produkt leczniczy Eylea pod względem utrzymywania lub poprawy wyrazistości lub ostrości widzenia u pacjentów z DME. Chociaż lek Vabysmo można podawać w odstępach maksymalnie co 16 tygodni, około 62% pacjentów włączonych do badań otrzymywało go co 16 tygodni w 96. tyg. okresie obserwacji. Na podstawie oceny ekonomicznej przeprowadzonej przez CADTH, stwierdzono, iż przy publicznie podanej cenie leku Vabysmo, nie stanowi on technologii o dużej wartości dodanej dla systemu ochrony zdrowia. Komitet CADTH wskazał, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższe koszty preparatu Vabysmo niż innych leków anty-VEGF refundowanych ze środków publicznych dla pacjentów z DME. Wskazano także na niepewność oszacowania rzeczywistego wpływu na budżet związanego z objęciem refundacją leku Vabysmo, wpływ ten będzie zależał od częstotliwości podawania leku oraz przejmowania rynku leków anty-VEGF przez Vabysmo.
<b>PBAC 2022</b>	Dorośli pacjenci z DME	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna PBAC rekomenduje finansowanie farycymabu w leczeniu DME. W uzasadnieniu wskazano m.in. akceptowalną efektywność kosztową leczenia farycymabem w porównaniu z innymi lekami anty-VEGF (takimi jak aflibercept i ranibizumab) stosowanymi we wskazaniu DME. Zwrócono uwagę, że na podstawie badań YOSEMITE i RHINE wykazano istotnie statystycznej różnicy między skutecznością farycymabu i afliberceptu (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych). Ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania farycymabu uznano za niskie i zgodne z profilem bezpieczeństwa dla innych inhibitorów anty-VEGF. Dodatkowo PBAC uznał, że zdarzenia niepożądane w praktyce klinicznej będą prawdopodobnie zależne od częstości podawania leku.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, procedura oceny produktu leczniczego Vabysmo (farycymab) we wskazaniu dotyczącym AMD<sup>7</sup> i DME<sup>8</sup>, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na rekomendację opublikowaną przez instytucję brytyjską – NICE [NICE 2022 AMD i NICE 2022 DME].

Na stronie irlandzkiej agencji NCPE, wskazano, iż dla leku Vabysmo (farycymab) stosowanego zarówno w AMD<sup>9</sup> i DME<sup>10</sup> zalecane jest przeprowadzenie pełnego raportu HTA w celu oceny klinicznej i ekonomicznej farycymabu stosowanego w leczeniu AMD i DME w porównaniu z aktualnym standardowym leczeniem.

<sup>7</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/faricimab-vabysmo2/> (data dostępu: 19.06.2023 r.)

<sup>8</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/faricimab-vabysmo1/> (data dostępu: 19.06.2023 r.)

<sup>9</sup> <https://www.ncpe.ie/faricimab-vabysmo-for-neovascular-wet-age-related-macular-degeneration-hta-id22060/> (data dostępu: 19.06.2023 r.)

<sup>10</sup> <https://www.ncpe.ie/faricimab-vabysmo-for-visual-impairment-due-to-diabetic-macular-oedema-hta-id-22061/> (data dostępu: 19.06.2023 r.)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Vabysmo (farycymab) jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]

[redacted] W żadnym kraju nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 91. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Estonia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łotwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2023 r. znak PLR.4500.2384.2022.18.EBI (data wpływu do AOTMiT 13.03.2023 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 oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vabysmo (farycymab) roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fioł. 0,24 ml + 1 igła, GTIN:07613326050708, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w nowej grupie limitowej. Zaproponowano dla niego RSS.

### Problem zdrowotny

#### nAMD Wysiękowa postać zwyrodnienia związanego z wiekiem

Choroba dotyczy bezpośrednio siatkówki – centralnej części siatkówki, która odpowiada za ostrość widzenia i związane z tym funkcje takie jak np. czytanie. AMD powoduje powstawanie twardych oraz miękkich druz w siatkówce, postępującą degeneracją fotoreceptorów i innych otaczających tkanek, podsiatkówkowymi wylewami krwi oraz odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Postępujące AMD powoduje stopniową, trwałą utratę widzenia centralnego. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania na AMD. Jest to główna przyczyna utraty wzroku u osób powyżej 60 roku życia.

#### DME- Cukrzycowy obrzęk siatkówki

DME powoduje obrzęk siatkówki żółtej, która odpowiada za ostrość widzenia. W przebiegu DME obserwuje się pogrubienie siatkówki z twardym wysiękiem lub bez w obrębie średnicy centrum siatkówki. Czynniki zwiększającymi zachorowalność są: czas trwania cukrzycy, jej rodzaj, brak regulacji glikemii, powikłania związane z cukrzycą oraz stopień zaawansowania retinopatii. DME częściej pojawia się u chorych na cukrzycę typu 2 i stanowi główną przyczynę utraty wzroku u tych chorych.

Retinopatia występuje u ok. 20% chorych na cukrzycę. Natomiast DME pojawia się u ok. 60% chorych po 30 latach trwania cukrzycy typu 2. W cukrzycy typu 1 występuje u ok. 20% chorych. W Europie częstość występowania DME szacuje się na 5,4%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazał: w populacji z nAMD: aflibercept, ranibizumab i brolucizumab, a w populacji z DME: aflibercept i ranibizumab.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy skuteczności wykorzystano 7 badań RCT bezpośrednio porównujących technologie z alternatywnymi terapiami. Badania TENAYA (FAR vs. AFL), LUCERNE (FAR vs. AFL), STAIRWAY (FAR vs. RAN), AVENUE (FAR vs. RAN) dotyczyły populacji z nAMD, a badania , YOSEMITE (FAR vs. AFL), RHINE (FAR vs. AFL), i BOULEVARD (FAR vs. RAN) populacji z DME. W ramach porównania populacji nAMD z BRO wykorzystano porównanie pośrednie przez metaanalizę sieciową.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach TENAYA, LUCERNE, STAIRWAY, AVENUE, YOSEMITE, RHINE i BOULEVARD był BCVA (poprawa oceny ostrości wzroku) wyrażany w literach ETDRS.

#### nAMD

##### BCVA

W badaniach TENAYA i LUCERNE bezpośrednio porównujących FAR z AFL nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średniej wartości BCVA w najdłuższym dostępnym dla badań okresie obserwacji (60 tyg.).

Porównanie bezpośrednie FAR i RAN (STAIRWAY i AVENUE) również wykazało brak istotnych statystycznie różnic w średniej wartości BCVA w okresie obserwacji wynoszącym 36 tyg. W badaniu AVENUE i 52 tygodnie w badaniu STAIRWAY. W badaniu STAIRWAY brak istotności różnic dotyczył również dwóch schematów dawkowania: Q12W i Q16W.

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej nie wykazano wyższości FAR nad BRO zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 12 jak i 24 miesiące.



## CST

Zarówno w badaniu TENAYA jak i LUCERNE odnotowano redukcję CST względem wartości początkowej. Zmiany te nie były istotne statystycznie.

W badaniu AVENUE różnica w redukcji średniej wartości CST dla 80% CI pomiędzy interwencjami była istotna statystycznie.

W badaniu STAIRWAY nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średniej redukcji CST pomiędzy FAR a RAN.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały wyższość FAR nad BRO w redukcji CST dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

## DME

### BCVA

Wyniki analizy skuteczności w średniej zmianie wartości BCVA względem wartości początkowej nie wykazały istotnej statystycznie przewagi FAR nad AFL w badaniach YOSEMITE I RHINE (okres obserwacji 2 lata). Natomiast w badaniu BOULEVARD zaobserwowano istotną statystycznie różnicę FAR nad RAN w populacji ITT (różnica 2,9 liter ETDRS w 80% CI). W przypadku populacji leczonej wcześniej anty-VEGF nie wykazano istotnie statystycznej różnicy.

### CST

W badaniu YOSEMITE i RHINE porównującym skuteczność FAR z AFL odnotowano redukcję CST u pacjentów w grupie FAR PTI. W badaniu YOSEMITE CST w FAR PTI uległo redukcji względem wartości początkowej o 204,5  $\mu\text{m}$ , natomiast w badaniu RHINE o 197,1  $\mu\text{m}$ . Wnioskodawca nie przeprowadził analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencjami.

W badaniu BOULEVARD porównującym skuteczność FAR i RAN FAR średnia redukcja CST wynosiła 225,8  $\mu\text{m}$  u pacjentów nieleczonych wcześniej anty-VEGF oraz 186,6  $\mu\text{m}$  u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni anty-VEGF. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencjami.

## **Analiza bezpieczeństwa**

### nAMD

W badaniu AVENUE, w 36 tyg. okresie obserwacji, dla porównania FAR Q8W vs RAN nie odnotowano żadnego zgonu, w tym zgonu w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznanego przyczyny. OAE wystąpiły u 59% pacjentów w grupie FAR Q8W i u 42% w grupie RAN, natomiast IOI raportowano tylko w grupie RAN. Różnice między porównywanymi grupami w zakresie OAE i IOI nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu STAIRWAY, w 52 tyg. okresie obserwacji zgon w wyniku zaburzeń sercowych, naczyniowych lub z nieznanego przyczyny zgłoszono u jednego pacjenta w grupie FAR Q12W (udar niedokrwienny) i u żadnego chorego w grupie RAN. OAE wystąpiły u 38% pacjentów w grupie FAR Q12W i u 50% w grupie RAN, natomiast IOI raportowano tylko w grupie FAR Q12W (4%). Różnice między porównywanymi grupami w zakresie OAE i IOI nie osiągnęły istotności statystycznej. Non-OAE wystąpiły u 58% pacjentów leczonych FAR Q12W i u 65% pacjentów otrzymujących terapię RAN, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniach AVENUE i STAIRWAY porównujących FAR z RAN nie stwierdzono żadnych OSAE.



DME

[redacted]  
 [redacted] W 56 tyg. okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i AFL w zakresie częstości występowania OAE, TROAE i IOI. [redacted]  
 [redacted]

W badaniu BOULEVARD, w 24 tyg. okresie obserwacji, zgłoszono po 2 zgony w grupie leczonej FAR oraz RAN. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem, a różnice między porównywanymi grupami w częstości występowania zgonów nie były istotne statystycznie. W 24 tyg. okresie obserwacji, w badaniu BOULEVARD nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między FAR i RAN w częstości występowania zaburzeń o obrębka oka., OSAE i non-OSAE.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Vabysmo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu farycymabem należą: zaćma. Natomiast do działań niepożądanych często występujących ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) po leczeniu farycymabem należą: krwotok spojówkowy, męty w ciele szklistym, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, ból oka, nasilone łzawienie.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[redacted]  
 [redacted]  
 Wyniki analizy progowej wskazały, iż dla:

nAMD

[redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]

DME

[redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]

Największy wpływ na zmianę wyników w ramach analiz wrażliwości wykazywało uwzględnienie alternatywnych źródeł danych: [redacted]  
 [redacted]

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem naturalnego przebiegu choroby wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

Ograniczeniem AE była konieczność oparcia analizy dla porównaniach pośrednich w przypadku porównania FAR vs BRO. Tym samym oparcie porównań FAR vs RAN zarówno u pacjentów z nAMD oraz z DME na wynikach NMA w analizach wnioskodawcy stanowi kolejne ograniczenie analizy, ze względu na dostępność RCT bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Dodatkowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest również konieczność ekstrapolacji danych dot. skuteczności.

Przeprowadzone oszacowania własne uwzględniające alternatywną wartość kosztu RAN (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r.) powinny być traktowane jako podstawowe wyniki dla porównania FAR vs RAN. Nie wykazano [REDACTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, w wariantcie z RSS będzie związane z [REDACTED]

Natomiast w wariantcie bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Vabysmo (farycymab) będzie związane z [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji, przejmowania udziałów przez wnioskowaną technologię oraz [REDACTED]

Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące ww. parametrów w analizie wrażliwości miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. Warto też zwrócić uwagę, iż wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie kosztów komparatorów (RAN) zaczerpnięte z aktualnego (na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) obwieszczenia MZ, opublikowanego po dacie złożenia wniosku.

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

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do wnioskowanego programu lekowego, m.in. badanie angiografii fluoresceinowej w przypadku niewyjaśnionego znacznego pogorszenia widzenia (BCVA) do badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia pacjentów z nAMD, utrzymanie zapisów w obecnie funkcjonującym programie lekowym, kryteria kwalifikacji i badania przy kwalifikacji do leczenia farycymabem pacjentów z DME powinny być takie, jak w przypadku innych preparatów anty-VEGF.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych dla wskazania AMD (w tym 2 warunkowe) i 5 rekomendacji pozytywnych dla wskazania DME (w tym 3 warunkowe).

W rekomendacjach pozytywnych dla wskazania nAMD zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność farycymabu względem komparatorów (afliberceptu i ranibizumabu) oraz fakt, iż farycymab stanowi dodatkową opcję leczenia dla pacjentów z nAMD. W 2 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, m.in. u pacjentów leczonych farycymabem wynik BCVA powinien zawierać się w zakresie pomiędzy 6/12-6/96 i obniżenie ceny, np. do kosztu najtańszego aktualnie refundowanego w leczeniu nAMD leku anty-VEGF.

W rekomendacjach pozytywnych dla wskazania DME również zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność farycymabu względem komparatorów (afliberceptu i ranibizumabu) oraz fakt, iż farycymab stanowi dodatkową opcję leczenia dla pacjentów z DME. W 3 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, m.in. u pacjentów leczonych farycymabem początkowa centralna grubość siatkówki oka na początku leczenia powinna wynosić  $\geq 400$  mikrometrów, początkowa BCVA powinna wynosić  $\leq 75$  liter ETDRS oraz obniżenie ceny, np. do kosztu najtańszego aktualnie refundowanego w leczeniu nAMD leku anty-VEGF.

### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## **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.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Danzig 2020	Danzig CJ, et al. Clinical Effects of Blocking Ang-2 and VEGF with Faricimab in the Phase 2 STAIRWAY Trial, June 2020, Vol.61, 1160.
Eter 2022	Eter N, et al. Ruamviboonsuk P, Silverman D, Wykoff CC, Willis JR. YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. <i>Ophthalmol Sci.</i> 2021 Dec 30;2(1)
Heier 2022	Heier JS, et al. TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. <i>Lancet.</i> 2022 Feb 19;399(10326):729-740
Khan 2020	Khan M, et al. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. <i>Cells.</i> 2020 Aug 10;9(8):1869
Khanani 2020	Khanani AM, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2020 Sep 1;138(9):964-972. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2699. Erratum in: <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2020 Sep 1;138(9):1006.
Lai 2019	Lai T Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF-A with faricimab in diabetic macular edema: Evidence for increased durability from the BOULEVARD phase 2 trial, <i>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science</i> July 2019, Vol.60, 3860.
Sahni 2019	Sahni J, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. <i>Ophthalmology.</i> 2019 Aug;126(8):1155-1170.
Sahni 2020	Sahni J, et al. Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2020 Sep 1;138(9):955-963.
Sarohia 2022	Sarohia GS, et al. Treat-and-extend versus alternate dosing strategies with anti-vascular endothelial growth factor agents to treat center involving diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis of 2,346 eyes. <i>Surv Ophthalmol.</i> 2022 Sep-Oct;67(5):1346-1363
Wykoff 2022	Wykoff CC, et al. YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. <i>Lancet.</i> 2022 Feb 19;399(10326):741-755

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAO 2019	Flaxer C J, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. September 25, 2019
AAO 2022	American Academy of Ophthalmology. December 2022; www.aao.org
AOA 2004	Cavallerano A, et al. OPTOMETRIC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE CARE OF THE PATIENT WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. American Optometric Association, June 23, 1994. Revised February, 1999, Reviewed 2004
CADTH 2022 AMD	CADTH Reimbursement Recommendation: Faricimab (Vabysmo). Indication: For the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration. August 2022; Volume; Issue 8.
CADTH 2022 DME	CADTH Reimbursement Recommendation: Faricimab (Vabysmo). Indication: For the treatment of diabetic macular edema. October 2022; Volume 2; Issue 10.
EURETINA 2014	Schmidt-Erfurth U, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). 23 June 2014
EURETINA 2018	Schmidt-Erfurth U, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). April 20, 2017
G-BA 2023 AMD	Gemeinsamer Bundesausschuss: Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Faricimab (Neovascular age-related macular degeneration) of 6 April 2023.
G-BA 2023 DME	Gemeinsamer Bundesausschuss: Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Faricimab (Diabetic macular oedema) of 6 April 2023.

IDF 2019	Sadikot S. Clinical Practice Recommendations for Managing Diabetic Macular Edema, International Diabetes Federation 2019.
NICE 2018	Age-related macular degeneration. NICE guideline 23 January 2018.
NICE 2022 AMD	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Faricimab for treating wet age-related macular degeneration Technology appraisal guidance. Published: 29 June 2022; <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta800">www.nice.org.uk/guidance/ta800</a>
NICE 2022 DME	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Faricimab for treating diabetic macular oedema Technology appraisal guidance Published: 29 June 2022; <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta799">www.nice.org.uk/guidance/ta799</a>
OA 2019	Clinical Practice Guide for the diagnosis, treatment and management of Age-Related Macular Degeneration. Optometry Australia 2019
PBAC 2022 AMD	Public Summary Document – May 2022 PBAC Intracycle Meeting: 5.02 FARICIMAB, Solution for intravitreal injection 28.8 mg in 0.24 mL vial, Solution for intravitreal injection 24.0 mg in 0.2 mL syringe, Vabysmo, Roche Products Pty Limited.
PBAC 2022 DME	Public Summary Document – May 2022 PBAC Intracycle Meeting: 5.01 FARICIMAB, Solution for intravitreal injection 28.8 mg in 0.24 mL vial, Solution for intravitreal injection 24.0 mg in 0.2 mL syringe, Vabysmo, Roche Products Pty Limited.
PTD 2022	Czupryniak L. Current Topics in Diabetes. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 2022.
PTO 2017	Michalska- Małecka K. et al. Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki. Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2017.
PTO 2020	Adamiec-Mroczek J. et al. WYTYCZNE LECZENIA WYSIĘKOWEJ POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM. Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2020.
SMC 2022 AMD	The Scottish Medicines Consortium (SMC): faricimab 120mg/mL solution for injection (Vabysmo). Product update SMC2512. 04 November 2022.
SMC 2022 DME	The Scottish Medicines Consortium (SMC): faricimab 120mg/mL solution for injection (Vabysmo). SMC2499. 07 October 2022.

#### Pozostałe publikacje

119/2022/DGL	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
127/2022/DSOZ	Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
129/2022/DSOZ	Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 października 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ChPL Vabysmo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vabysmo (data ostatniej aktualizacji: 13.10.2022 r.)
Czoski-Murray 2009	Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J. i in., Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. Value Health. 2009 Jul-Aug;12(5):793-9
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-czerwiec 2022 r.)
Kamińska 2023	Kamińska A. et al. A National Registry-Based Epidemiological Study to Evaluate 395 646 Patients Hospitalized Due to Eye Diseases in Poland in 2019. Med Sci Monit 2023.
Lang 2012	Lang G E. Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica 2012.
NICE NG82	National Institute for Health and Clinical Excellence, Age-related macular degeneration, 2018, NG82
NICE TA346	National Institute for Health and Clinical Excellence, Aflibercept for treating diabetic macular oedema, 2015, TA346
NICE TA799	National Institute for Health and Clinical Excellence, Faricimab for treating diabetic macular oedema, 2022, TA799
NICE TA800	National Institute for Health and Clinical Excellence, Faricimab for treating wet age-related macular degeneration, 2022, TA800
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.

OT.4351.25.2017	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10: H36.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.25.2017.
PTO 2014	Czupryniak L. et al. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2014.
Raport IOZ 2016	Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa, 2016.
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za pierwsze półrocze 2022 roku
Stankiewicz 2010	Stankiewicz A., Figurska M. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik diagnostyki i terapii. Poznań, 2010.
Stankiewicz 2015	Stankiewicz A. Program leczenia wysiękowej postaci zwyródnienia plamki związanego z wiekiem – pierwszy program w dziedzinie okulistyki. Ophthatherapy 2015.
Szczeklik 2021	Szczeklik A, Gajewski P.: Interna Szczeklika 2021. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.
Viamedica	Rejda R. et al. Współczesne możliwości leczenia cukrzycowego obrzęku plamki — wyniki własne. Ophthalmology Journal 2017, Vol. 2

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Vabysmo (farycymab), stosowanego w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0), [REDACTED], Warszawa, 09.05.2023 r., Wersja 1.1.;
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla <nazwa handlowa leku> zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.6.2023.9.KDe.