

## Rekomendacja nr 86/2020

z dnia 4 grudnia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, **pod warunkiem**

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.

Najnowsze wytyczne zalecają stosowanie ocenianej technologii w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Przedstawiona w analizie klinicznej metaanaliza wyników badań HAWK, HARRIER i OSPREY wykazała, że brolicizumab (BRO) charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do afliberceptu (AFL) w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych (ostrości wzroku). Terapia brolicizumabem przyczyniała się natomiast do uzyskania istotnej statystycznie przewagi nad afliberceptem odnoszącej się do parametrów anatomicznych oka świadczących o aktywności choroby. Brak jest natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) i do jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy brolicizumabem i afliberceptem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Brolicizumab w porównaniu z afliberceptem w istotny statystycznie sposób zwiększał natomiast ryzyko ciężkich okulistycznych zdarzeń

niepożądanych, jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym.

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet wykazano [redacted] [redacted] jednakże wynikają one w głównej mierze z uwzględnienia zmniejszonego dawkowania BRO, co jest niepewne w kontekście konstrukcji badań klinicznych i wniosków z raportu EUnetHTA w tym zakresie. Jeśli w praktyce klinicznej zmniejszenie częstości dawkowania nie zostanie zaobserwowane, [redacted].

Dodatkowo, Rada Przejrzystości wskazała na potrzebę powiązania refundacji z pozytywnym wpływem leku na widzenie centralne (pay for performance).

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, dla którego proponowana cena zbytu wynosi: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, Age-Related Macular Degeneration) to choroba, w przebiegu której pojawiają się zmiany w centralnej części siatkówki (plamce żółtej), upośledzające widzenie.

Wyróżnia się dwie postacie (typy) AMD: suchą oraz mokrą lub wysiękową (wAMD).

Postać sucha dotyczy większości pacjentów z AMD (80–90%) i cechuje się łagodniejszym przebiegiem, w którym progresja choroby następuje powoli. Charakterystyczne w tej postaci jest występowanie druz (złogów produktów przemiany materii siatkówki). Na dalszym etapie rozwoju choroby pojawia się zanik geograficzny.

Postać wysiękowa, określana również mokrą lub neowaskularną AMD, dotyczy mniejszego odsetka chorych (10-20%), jednakże charakteryzuje ją cięższy przebieg ze znacznie szybszą utratą wzroku w stosunku do postaci suchej. W wAMD dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń krwionośnych o zwiększonej przepuszczalności, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do przestrzeni zewnątrznaczyniowej.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w ocenianym wskazaniu afliberceptu (AFL), ranibizumabu (RAN) lub bewacyzumabu (BEV). W programie lekowym B.70. „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” finansowane są natomiast dwa produkty lecznicze: Eylea (aflibercept) oraz Lucentis (ranibizumab).

Jako komparator wnioskodawca wybrał AFL. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz jest finansowany w Polsce. Wybór ten uzasadniono faktem, że w warunkach polskich AFL otrzymuje zdecydowana większość (ponad 70%) pacjentów kwalifikujących do programu lekowego, podczas gdy RAN stosowany jest u niespełna 30% chorych. Dodatkowo wybór poparto dostępnością dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z AFL.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Brolucizumab (BRO) jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa.

Nasilone przesyłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w gałce ocznej i obrzękiem siatkówki. Brolucizumab wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF121 i VEGF165), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolucizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD).

Wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym, jednak program narzuca bardziej szczegółowe warunki kwalifikacji do terapii.

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

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

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

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania eksperymentalne dla porównania BRO vs AFL opisane w 16 publikacjach (Dugel 2019, Singh 2019, Raport FDA, Raport EMA, ChPL FDA (Beovu), Clinical Trials (NCT02307682), Clinical Trials (NCT02434328), Protokół z badania HAWK, Protokół z badania HARRIER, Przegląd EUnetHTA, Raport FDA, Raport ze strony Novartis, Dugel 2017, NCT01796964, Dugel 2020):

- HAWK - Liczba pacjentów: BRO: 360, AFL: 360. Okres obserwacji: do 96 tyg.
- HARRIER - Liczba pacjentów: BRO: 370, AFL: 369. Okres obserwacji: do 96 tyg.
- OSPREY - Liczba pacjentów: BRO: 44, AFL: 45. Okres obserwacji: do 56 tyg.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration, która wykazała niskie ryzyko we wszystkich badaniach. Natomiast w raporcie PTJA09 dla badań HAWK i HARRIER odnotowano „niejasne ryzyko błędu systematycznego” w przypadku niektórych aspektów związanych z punktami końcowymi w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa.

W ocenie skuteczności wykorzystano następujące parametry:

- RR (ang. relative risk, risk ratio) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- RD (ang. risk difference) - różnica ryzyka, różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.
- NNH (ang. number needed to harm) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.
- NNT (ang. number needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

#### *Skuteczność kliniczna*

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

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

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

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

Metaanaliza wyników wykazała, że istotnie mniej pacjentów leczonych BRO wykazuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL w 16. tygodniu obserwacji (RR = 0,70 [0,59; 0,83]; NNT = 10 [7; 19]).

Jednocześnie metaanaliza wyników wykazała, że średnia liczba iniekcji doszkliskowych była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku podania BRO niż AFL w 96-tygodniowym okresie obserwacji (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]).

Metaanaliza wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRO i AFL w odniesieniu do wielkości zmiany neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) oraz obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF). Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25.

#### *Skuteczność praktyczna*

Odnalezione badanie Baumaal 2020 skupia się na wyniku bezpieczeństwa w związku z czym jego wyniki omówiono w dalszej części rekomendacji.

### *Bezpieczeństwo kliniczne*

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

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

BRO w porównaniu z AFL w istotny statystycznie sposób zwiększa natomiast ryzyko: ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych (RR = 2,27 [1,13; 4,58]; NNH = 52 [28; 305]), jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń o charakterze nieokulistycznym (RR = 0,79 [0,65; 0,95]; NNT = 18 [10; 78]).

Zdarzenia niepożądane okulistyczne, które w opinii badacza mogły być związane z lekiem, występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej BRO w porównaniu z grupą leczoną AFL (RR = 1,54 [1,02; 2,33]). Ponadto z terapią BRO w porównaniu z AFL może wiązać się zwiększone ryzyko:

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

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

Obserwowane różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami (BRO vs AFL) nie prowadziły jednak do zwiększonego ryzyka przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno tych ocenianych: ogółem (RR = 1,45 [0,85; 2,48]), jak i o charakterze okulistycznym (RR = 1,31 [0,69; 2,49]).

### *Bezpieczeństwo praktyczne*

Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego (Baumal 2020, opis serii przypadków), uwzględniają niekonsekwentną grupę pacjentów, u których wystąpiło zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe po podaniu BRO w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. W badaniu przeprowadzono analizę danych 12 pacjentów (15 oczu), w tym danych demograficznych, badań oftalmologicznych i obrazowych siatkówki. Średni wiek pacjentów wynosił 77,6 roku, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię innymi inhibitorami VEGF. U 9 chorych terapia BRO została zainicjowana z uwagi na przetrwałą obecność IRF i/lub SRF, u pozostałych 3 ze względu na potencjalnie zwiększony czas trwania efektu leczenia BRO. Zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie wewnątrzgałkowe diagnozowano średnio po 30,3 dniach po iniekcji BRO. Średnia ostrość wzroku przed terapią BRO wynosiła logMAR 0,426 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/53), a w chwili zdiagnozowania zapalenia naczyń siatkówki była istotnie statystycznie gorsza logMAR 0,981 (ekwiwalent wg tablicy Snellena 20/191) ( $p = 0,008$ ). Poszczególne przypadki różniły się ciężkością objawów, w najcięższych przypadkach obserwowano okluzję większych tętnic nerwu wzrokowego lub rozgałęzień w pobliżu dołka. U pacjentów zastosowano leczenie różnymi kombinacjami kortykosteroidów

(ogólnoustrojowych, doszkliskowych, miejscowych), w przypadku dwóch oczu zastosowano witrektomię bez poprawy widzenia. Po średnio 25 dniach obserwacji, średnia ostrość wzroku uległa poprawie i wynosiła logMAR 0,833 (ekwiwalent Snellen 20/136), niemniej wartość ta była gorsza od średniej ostrości wzroku przed zastosowaniem leczenia ( $p = 0,033$ ).

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

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

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

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

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono informację o aktualizacji etykiety amerykańskiej obejmującą dodanie podsekcji poświęconej zapaleniu naczyń siatkówki i/lub okluzji naczyń siatkówki w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”. Wyszczególniono również, że te działania niepożądane są częścią spektrum częstości występowania wewnątrzgałkowego zapalenia z badań III fazy HAWK & HARRIER.

Na stronach innych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono żadnych komunikatów.

#### *Ograniczenia*

Wśród ograniczeń należy wymienić:

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

- Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej. Dostępne są jedynie badania jednoramienne.
- W badaniach HAWK i HARRIER w przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej, w grupie leczonej brolicizumabem, w której zmieniono leczenie z q12w na q8w w oparciu o ocenę aktywności choroby, nie było możliwości powrotu do leczenia q12w. Dawkowanie natomiast warunkuje efekt kliniczny.
- Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii anti-VEGF w przypadku pacjentów z chorobą obejmującą oboje oczu. Zgodnie z ChPL Beovu: „Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolicizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu”.
- W badaniach HAWK i HARRIER czas trwania leczenia i czas obserwacji wynosił do 96 tygodni. Dlatego długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo brolicizumabu nie są znane. W praktyce klinicznej czas trwania leczenia często przekracza 2 lata.
- Brolicizumab porównywano tylko z afliberceptem 2 mg w ustalonej dawce, co 8 tyg., a nie z innymi schematami dawkowania (np. pro re nata [PRN] lub leczyć i rozszerzać [TRES]) powszechnie stosowanymi w praktyce klinicznej. Ponieważ schematy dawkowania brolicizumabu i afliberceptu były różne w badaniach HAWK i HARRIER, projekt badania nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących obciążenia leczeniem (częstotliwości wstrzyknięć) między tymi dwoma schematami. Konieczne byłyby dalsze badania obejmujące porównywalne schematy leczenia.

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



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

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie dożywnym wynoszącym 30 lat. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty leków, koszty iniekcji doszklistikowych, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Średni koszt leczenia jednego pacjenta

[Redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki inkrementalne

[Redacted]

Największy wpływ na wyniki inkrementalne

[Redacted]

#### Ograniczenia

- W analizie wnioskodawcy założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami, chociaż w analizie klinicznej wykazano różnice istotne statystycznie, w szczególności w zakresie poprawy parametrów anatomicznych siatkówki. Wnioskodawca argumentuje, iż „poprawy parametrów anatomicznych oka nie przekładają się na poprawę jakości życia pacjentów”, a więc nie zostałyby odzwierciedlone przy użyciu innej techniki analitycznej – analizy kosztów użyteczności.
- W AE uwzględniono odmienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków anti-VEGF stosowanych w programie lekowym. Należy zaznaczyć, iż oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają niewielki wpływ na wyniki analizy. Pozostawia to jednak



pewne wątpliwości co do wyboru techniki analitycznej z uwagi na odmienną argumentację wykorzystaną do jego uzasadnienia.

- Zgodnie z raportem EUnetHTA: ze względu na fakt, że schematy dawkowania brolicizumabu i afliberceptu były różne w badaniach HAWK i HARRIER, projekt badań nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących obciążenia leczeniem (częstotliwości wstrzyknień) między tymi dwoma lekami. W związku z tym nie wiadomo, jak BRO wypada w porównaniu z istniejącymi, elastycznymi schematami dawkowania, dlatego na podstawie dostępnych danych nie można oczekiwać żadnych korzyści związanych z częstotliwością wstrzyknień. Dane o ilości podań zaczerpnięto z badań włączonych do analizy klinicznej, jednak w praktyce klinicznej w Polsce rzeczywista ilość podań leku w skali roku może odbiegać od uwzględnionych danych, co ma bezpośrednie przełożenie na wyniki analizy. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

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

W związku z brakiem dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet decyzji o refundacji leku Beovu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 01.09.2021 r. do 31.12.2023 r. Liczebność populacji rozpoczynającej leczenie BRO w danym roku oszacowano

Analogicznie jak

w analizie ekonomicznej uwzględniono koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

#### Ograniczenia

- Analogicznie do analizy ekonomicznej, kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz założenia odnośnie dawkowania leków. Biorąc pod uwagę ograniczenia dot. dawkowania BRO i AFL [REDAKTED], w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, związane z finansowaniem BRO mogą ulec zmniejszeniu.
- Założono, że liczba dostępnych terapii nie ma wpływu na prawdopodobieństwo zmiany leczenia oraz że połowa zmian będzie przejściem na terapię BRO. Jednak w analizie uwzględniono wyłącznie przejście rynku AFL. Zakładając zbliżone koszty i efektywność terapii uwzględnienie RAN w niewielkim stopniu wpłynęłoby na wyniki analizy.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTED]

### **Uwagi do programu lekowego**

Eksperci nie mieli uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Ponadto jeden z ekspertów zaznacza, iż „wraz z wprowadzeniem brolicizumabu do PL konieczna byłaby zmiana zapisu schematu terapii innymi lekami w ramach PL i rozszerzenie o schemat treat and extend.” Dotyczy to dawkowania AFL, które nie jest w pełni zgodne z aktualną ChPL.

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

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

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

Nie dotyczy.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z wAMD:

- Wytyczne brytyjskiego panelu ekspertów (UK 2020)
- American Academy of Ophthalmology (AAO 2019)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)
- Finnish Current Care Guideline (FCCG 2017)
- Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO 2014)
- European Society of Retina Specialists (EURETINA 2014).

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

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

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

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

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

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

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 pozytywną rekomendację Scottish Medicines Consortium (SMC 2020)
- 1 warunkowo pozytywną rekomendację Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2020)
- 2 rekomendacje negatywne wydaną przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2019, 2020).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na nie mniejszą skuteczność brolicizumabu w porównaniu z innym lekami anti-VEGF. W warunkowej rekomendacji CADTH określono warunki stosowania leku obejmujące kryteria rozpoczęcia terapii, kryteria przerwania leczenia, warunki przepisywania leku oraz warunki cenowe. W przypadku tych ostatnich wskazano, że koszt planu leczenia brolicizumabem nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego najmniej kosztownego leku refundowanego w leczeniu NAMD.

W negatywnych rekomendacjach PBAC zwracano uwagę na większą częstość występowania poważnych okulistycznych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów stosujących brolicizumab w porównaniu z afliberceptem w badaniach klinicznych.

Ponadto odnaleziono dokument Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2020), gdzie wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania brolicizumabu w porównaniu ze stosowaniem ranibizumabu czy afliberceptu. Jednak ostateczna decyzja jest podejmowana przez inną instytucję - Gemeinsamer Bundesausschuss.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.435.2020.18.KK), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”
2. Raport nr OT.4331.37.2020. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD 10: H35.3)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 19.11.2020 r.