



**Uchwała nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.  
w sprawie finansowania  
ranibizumabu (Lucentisu<sup>®</sup>)  
w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią  
zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem**

## **Rekomendacja**

Wobec braku dostatecznie pewnych dowodów dotyczących kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> Agencji Oceny Technologii Medycznych **nie rekomenduje** Ministrowi Zdrowia **finansowania** ze środków publicznych **ranibizumabu** (Lucentisu<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z **wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej**.

## **Uzasadnienie rekomendacji**

Wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych leku Lucentis - ranibizumab nie zawiera wielu informacji, istotnych dla oceny (w co najmniej 15 kwestiach). Dołączone do wniosku analizy nie są dostatecznie dobrej jakości, przede wszystkim w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, kosztów uzyskania efektywności i wpływu na budżet w scenariuszach: optymistycznym, pesymistycznym i neutralnym. Nie przedstawiono oceny kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia, związanych z wdrożeniem leczenia ranibizumabem, które powinny uwzględniać także większą częstość koniecznych wizyt u okulisty. Nie podano także charakterystyki populacji, która mogłaby odnieść największe korzyści z leczenia ranibizumabem.

## **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, wystosowanego na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

## **Problem zdrowotny**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), zwane również starczym zwyrodnieniem plamki, jest procesem degeneracyjnym centralnej części siatkówki oka. Wyróżnia się dwa typy schorzenia: postać suchą oraz postać wysiękową (neowaskularną). Postać sucha występuje częściej, w około 85-90% przypadków i ma łagodniejszy przebieg. Jednakże u 10-20% pacjentów suche AMD przekształca się w wysiękowe. Czas postępu choroby może wahać się od kilku miesięcy do kilku lat. Wysiękowe AMD, mimo że występuje u 10-15% wszystkich przypadków AMD, jest w 80-90% odpowiedzialne za występowanie praktycznej ślepoty po 50 roku życia. W wieku 60-69 lat liczba osób z wysiękową postacią wynosi 5 na 1000 i rośnie do 30 w przedziale wiekowym 70-79 i aż 104 u osób 80-89 lat.

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

## Obecna, standardowa terapia

Do niedawna jedyną metodą leczenia neowaskularnej postaci AMD była fotokoagulacja laserowa, powodująca zamykanie naczyń błony neowaskularnej. Jednakże fotokoagulacja laserem argonowym może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia sensorycznej części siatkówki i trwałego uszkodzenia widzenia. Zmiany pozadołkowe w wysiękowym AMD można leczyć tą metodą. Natomiast zmiany poddołkowe nie mogą być leczone fotokoagulacją, gdyż natychmiast pogarszają widzenie centralne. Oznacza to, że fotokoagulacja nie jest wskazana dla większości pacjentów z wysiękowym AMD.

Terapia fotodynamiczna wykorzystuje związki chemiczne, które pod wpływem światła laserowego o odpowiednio dobranej długości fali uwalniają wolne rodniki o działaniu cytotoksycznym. W metodzie fotodynamicznej leczenia neowaskularnego AMD stosowana jest syntetyczna pochodna porfiryny - werteporfina. Dotychczas jest to jedyna metoda leczenia zmian poddołkowych w wysiękowym AMD.

## Proponowana terapia

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń typu A (VEGF-A). Zapobiega jego wiązaniu z receptorami a wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonna i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, tym samym sprzyjając progresji wysiękowej postaci AMD.

Ranibizumab wstrzykiwany jest do ciała szklistego. Musi być podawany przez okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu takich iniekcji.

## Skuteczność proponowanej terapii

Jedynie w jednej próbie klinicznej (ANCHOR) porównywano iniekcje ranibizumabu w dawkach 0,3mg i 0,5mg z werteporfiną w dawce 6mg/m<sup>2</sup>.

Utratę wzroku powyżej **15 liter** po 12 miesiącach leczenia stwierdzono

- u 8 ze 140 pacjentów otrzymujących **0,3mg** ranibizumabu oraz u 51 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. RR=0.16, 95%CI 0.08 do 0.33 a NNT 3.34 (liczba pacjentów, których należy leczyć ranibizumabem zamiast werteporfiną przez 12 miesięcy aby dodatkowo u jednego z nich nie wystąpiła utrata ostrości wzroku powyżej 15 liter) 95%CI 2.58 do 4.72;
- u 5 ze 140 pacjentów otrzymujących **0,5mg** ranibizumabu względem 51 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. RR=0.10, 95%CI 0.04 do 0.24 a NNT 3.12 95%CI 2.47 do 4.23.

Nie stwierdzono utraty wzroku powyżej **30 liter** po 12 miesiącach leczenia

- u żadnego ze 140 pacjentów otrzymujących **0,3mg** ranibizumabu podczas gdy stwierdzono ją u 19 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. RR=0.03, 95%CI 0.00 do 0.43 a NNT 7.53, 95%CI 5.31 do 12.95;
- u żadnego ze 140 pacjentów otrzymujących **0,5mg** ranibizumabu względem 19 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. (RR i NNT j.w.).

Poprawę ostrości wzroku powyżej **15 liter** po 12 miesiącach leczenia stwierdzono

- u 50 ze 140 pacjentów otrzymujących **0,3mg** ranibizumabu oraz u 8 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. RR=6.38, 95%CI 3.14 do 12.97 a NNT 3.32 (liczba pacjentów, których należy leczyć ranibizumabem zamiast werteporfiną przez 12 miesięcy aby dodatkowo u jednego z nich wystąpiła poprawa ostrości wzroku powyżej 15 liter) 95%CI 2.58 do 4.72;
- u 56 ze 140 pacjentów otrzymujących **0,5mg** ranibizumabu względem 8 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną. RR=7.15, 95%CI 3.54 do 14.44 a NNT 2.91 95%CI 2.31 do 3.93;

## Bezpieczeństwo terapii

Niewystarczające są przedstawione w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu. Z fragmentarycznych danych pochodzących jedynie z randomizowanych prób klinicznych wynikają poniższe informacje.

Zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano:

- u 4 ze 143 pacjentów leczonych werteporfiną;
- u 14 ze 137 leczonych ranibizumabem w dawce 0.3mg  
(względem werteporfiny OR=3.96, 95%CI 1.27 do 12.33, NNH 13.47 liczba pacjentów u których stosowanie ranibizumabu zamiast werteporfiny przez 12 miesięcy spowoduje wystąpienie zapalenia wewnątrzgałkowego dodatkowo u jednego z nich CI 7.59 do 59.72);
- i u 21 ze 140 leczonych ranibizumabem w dace 0.5mg  
(względem werteporfiny OR=6.13, 95%CI 2.05 do 18.37, NNH 8.19 CI 5.35 do 17.54).

Częstość innych działań niepożądanych dla których różnica częstości pomiędzy grupami nie uzyskała poziomu znaczącości statystycznej (liczba zdarzeń, n - liczba osób w grupie):

działanie niepożądane	ranibizumab		werteporfina (n = 143)
	0.3mg (n = 137)	0.5mg (n = 140)	
wzrost ciśnienia śródgałkowego powyżej 40mmHg po 12 miesiącach terapii	4	4	1
zaćma	15	18	10
zgon	3	2	2
zawał serca	1	3	1
udar mózgu	1	1	1
krwotoki	7	9	3
ciężkie działania niepożądane	20	28	28

## Koszty terapii

Dostarczona analiza, nie zawiera użytego modelu w takiej postaci, aby możliwe było sprawdzenie poprawności założeń i uzyskanych wyników. Zasadnicze wątpliwości budzi przyjęcie 10 letniego horyzontu czasowego, podczas gdy dostępne dane kliniczne dotyczą znacznie krótszych okresów czasu. Nie uprawdopodobniono możliwości ekstrapolacji wyników na dalsze okresy czasu.

Tym niemniej koszt rocznej kuracji Lucentisem<sup>®</sup> wnioskodawca określił na 59 064 zł, a inkrementalne koszty uzyskania 1 QALY oszacował w przedziale 110 tys. – 220 tys zł zdecydowanie lokują się poza przedziałem określonym przez WHO jako opłacalne świadczenia zdrowotne.

## Wpływ na budżet płatnika

Poziom niepewności w oszacowaniu wpływu finansowania Lucentisu<sup>®</sup> stosowanego w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej pozostaje bardzo wysoki. Przedstawiono bardzo skrótową, o bardzo niskiej wiarygodności analizę wpływu na budżet w ramach analizy ekonomicznej. Przyjęto w niej, że cała populacja chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem będzie leczona analizowanym preparatem i przyjęto grupę docelową jako około 6000 osób w analizie podstawowej. Wynikiem tej analizy jest rezultat mnożenia kosztu terapii przez powyższą liczbę pacjentów.