



**Uchwała 19/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.
sprawie finansowania
pegaptanibu sodu (Macugenu®) w leczeniu
neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie pegaptanibu sodu w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD).

Uzasadnienie rekomendacji

Pegaptanib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej, ale mniej efektywnym kosztowo niż stosowane w tym samym wskazaniu inne inhibitory angiogenezy oraz werteporfina.

Tryb przygotowania rekomendacji

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

Problem zdrowotny

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration* - AMD), jest chorobą dotyczącą obszaru na dnie oka odpowiedzialnego za widzenie centralne, które potrzebne jest do wykonywania codziennych czynności jak np. czytanie, rozpoznawanie twarzy, znaków drogowych. AMD ujawnia się w wieku 50-60 r. ż. a po 70 r. ż. prawie 30% osób jest dotkniętych tą chorobą. Wyróżniamy dwie formy AMD: suchą (zanikową) - łagodniejszą, cechującą się powolnym postępem choroby, występującą w ok. 90% przypadków oraz wysiękową (mokrą, neowaskularną), występującą u ok. 10% przypadków. Postać wysiękowa ma zwykle ciężki przebieg, a znaczna utrata widzenia może nastąpić nawet w ciągu kilku dni. Jej istotą jest powstawanie nieprawidłowych naczyń w okolicy plamki, które tworzą tzw. neowaskularną błonę podsiatkówkową. W końcowym stadium może dojść do powstania tarczowatej blizny i trwałego uszkodzenia siatkówki. Do objawów AMD należą: pogorszenie widzenia, zniekształcenia obrazu, krzywienie linii prostych, mroczek centralny, obniżone poczucie kontrastu i widzenia barwnego.

Obecna, standardowa terapia

Obecnie brak standardowej terapii w Polsce. Stosuje się terapię fotodynamiczną z werteporfiną (PDT) (tylko w postaci dominująco-klasycznej neowaskularyzacji podsiatkówkowej), przezżreniczną termoterapię (TTT) oraz iniekcje doszkliskowe inhibitorów angiogenezy.

Proponowana terapia

¹ 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.

Zmodyfikowany, pegylowany oligonukleotyd, wiążący się wybiórczo i silnie z pozakomórkową formą śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF165), hamuje jego aktywność. VEGF jest białkiem sekrecyjnym, które indukuje angiogenezę, zwiększa przepuszczalność naczyń i działa prozapalnie. Wszystkie te działania wydają się odpowiadać za progresję AMD przebiegającą z nowotworzeniem naczyń. VEGF165 stanowi izoformę VEGF preferencyjnie zaangażowaną w patologiczne nowotworzenie naczyń w obrębie gałki ocznej. W badaniach na zwierzętach wybiórcze hamowanie VEGF przez pegaptanib okazało się równie skuteczne w hamowaniu patologicznego nowotworzenia naczyń jak całkowite hamowanie VEGF, przy czym pegaptanib oszczędzał prawidłowe naczynia krwionośne, podczas gdy całkowite hamowanie VEGF - nie. U leczonych pacjentów z AMD obserwowano zmniejszenie średniej wielkości zmiany, rozmiaru neowaskularyzacji podsiatkówkowej i przecieku fluoresceiny. U zwierząt po podaniu do ciała szklistego pegaptanib wolno wchłania się do krążenia ogólnego. U ludzi średni czas połowicznego rozpadu w osoczu po podaniu do jednego oka dawki 3 mg (dawka 10-krotnie większa od zalecanej) wynosi 10 dni. W przypadku podania do ciała szklistego co 6 tyg., pegaptanib nie kumuluje się w osoczu. Pegaptanib jest metabolizowany przez endo- i egzozonukleazy. Jest on wydalany głównie przez nerki w postaci macierzystej i metabolitów.

Skuteczność proponowanej terapii

Wyniki analizy skuteczności oparto na jednym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu typu RCT, na grupie 1186 pacjentów, trwającym 54 tygodnie, które porównywało skuteczność pegaptanibu sodu z „sham” (wstrzyknięciem rzekomym). Grupa leczona pegaptanibem w dawce 0,3 mg liczyła 294 badanych, a grupa sham 296 badanych. Utrzymanie lub poprawa wzroku ≥ 0 liter odnotowano w grupie pegaptanibu (0,3 mg) u 33% badanych (98 pacjentów) i u 23% badanych (67 pacjentów) w grupie sham. Ponadto odnotowano poprawę wzroku o:

- ≥ 5 liter u 22% badanych (64 pacjentów) w grupie pegaptanibu (0,3 mg) i u 12% w grupie sham (36 pacjentów),
- ≥ 10 liter u 11% badanych w grupie pegaptanibu (33 pacjentów) i u 6% badanych w grupie sham (17 pacjentów),
- ≥ 15 liter u 6% badanych w grupie pegaptanibu (18 pacjentów) i u 2% badanych w grupie sham (6 pacjentów).

Prawną ślepotę² stwierdzono u 38% badanych (111 pacjentów) w grupie pegaptanibu i u 56% badanych (165 pacjentów) w grupie sham.

Bezpieczeństwo terapii

W badaniu Gragoudas 2004³ u pacjentów leczonych pegaptanibem sodu odnotowano wystąpienie:

- zapalenia wnętrza gałki ocznej u 1,35% pacjentów,
- urazu soczewki u 0,56% pacjentów,
- odwarstwienia siatkówki u 0,67% pacjentów.

Koszty terapii

Porównywano leczenie Macugenem z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem werteporfiny (PDT). Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że dla Macugenu współczynnik ICER dodatkowego roku widzenia (VYG) wyniósł 51 699 złotych. Analiza kosztów efektywności

² Prawna ślepota - ostrość wzroku w badanym oku na poziomie $\leq 20/200$.

³ Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer D. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. N Engl J Med 2004;351:2805-16.

kosztowej wykazała, że ICER dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł 125 436 zł.

Wpływ na budżet płatnika

Obecny koszt 5letniej refundacji farmakoterapii AMD z zastosowaniem werteporfiny (Visudyne) wynosi około 15 mln zł rocznie (w pierwszym roku 20 mln zł w kolejnych po 13,5 mln zł). Przy założeniu przejścia całości rynku leku Visudyne przez terapię lekiem Macugen koszt płatnika wzrośnie o 1,5 mln zł w pierwszym roku oraz po 4,9 mln zł w kolejnych czterech latach. Przy założeniu zwiększenia rynku farmakoterapii AMD poprzez wzrost liczebności pacjentów o 50% oraz po przejściu 50% rynku przez lek Macugen – koszt płatnika wzrośnie o 11,9 mln zł w pierwszym roku oraz po 11,6 mln zł w kolejnych czterech. Przy założeniu podwojenia rynku farmakoterapii AMD poprzez wzrost liczebności pacjentów o 100% oraz proporcji stosowania leku Visudyne/Macugen w stosunku 50%/50% – koszt płatnika wzrośnie o 22,3 mln zł w pierwszym roku oraz po 18,3 mln zł w kolejnych czterech latach.