



**Uchwała nr 48/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych ranibizumabu  
(Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD  
(zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem)**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Z uwagi na udowodnioną skuteczność w leczeniu AMD i duże znaczenie społeczne tej choroby finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych jest zasadne, pod warunkiem zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 04.10.2008 r. na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia oraz w oparciu o wniosek złożony w Narodowym Funduszu Zdrowia o uruchomienie programu terapeutycznego.

**Problem zdrowotny**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), jest procesem degeneracyjnym centralnej części siatkówki oka określanej jako plamka żółta, która zapewnia widzenie centralne niezbędne do postrzegania szczegółów przy codziennych czynnościach. Wyróżnia się dwie formy schorzenia: postać suchą oraz postać wysiękową (neowaskularną) spowodowaną tworzeniem się nieprawidłowych naczyń krwionośnych (CNV) pod plamką żółtą, które mogą przepuszczać płyn i powodować krwawienia. 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% przyczyną 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 do 104 osób w wieku 80-89 lat.

**Obecna standardowa terapia**

Aktualnie stosowane technologie w leczeniu wysiękowej postaci AMD to:

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



- PDT – terapia fotodynamiczna z werteporfiną, mająca zastosowanie tylko w postaci dominująco klasycznej CNV, pomaga w stabilizacji widzenia u 60-65% pacjentów (powoduje maksymalny spadek ostrości wzroku o 3 rzędy),
- TTT – przezręcznicza termoterapia, której skuteczność jest podobna lub niższa niż PDT, brak jednak dowodów skuteczności na podstawie dużych, wielośrodkowych badań klinicznych,
- iniekcje doszklistkowe Macugenu, których skuteczność jest podobna jak PDT, ale mogą być stosowane we wszystkich typach CNV (średnia zmiana ostrości wzroku wszystkich pacjentów w badaniu klinicznym VISION to spadek o 6 liter),
- iniekcje doszklistkowe Lucentisu, mające zastosowanie we wszystkich typach CNV, charakteryzują się wysoką skutecznością, ponieważ stabilizują ostrość wzroku w 90-95% przypadków (średnia zmiana ostrości wzroku wszystkich pacjentów w badaniach klinicznych MARINA i ANCHOR to poprawa o około 9 liter),
- iniekcje doszklistkowe Avastinu, które ze względu na bardzo podobną budowę do Lucentisu i dużo niższą od niego cenę są w niektórych krajach podstawową metodą leczenia wysiękowego AMD. W Polsce jest to metoda niezarejestrowana w AMD.<sup>2</sup>

### Proponowana terapia

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Preparat ten wykazuje powinowactwo do izoform białka VEGF-A (VEGF110, VEGF112, VEGF165) i zapobiega ich wiązaniu się z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, w rezultacie hamując proliferację komórek śródbłonka, powstawanie nowych naczyń i przecieku naczyniowego. Ranibizumab wstrzykiwany jest do ciała szklistego. Musi być podawany przez okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu takich iniekcji.

### Skuteczność proponowanej terapii

Z przeprowadzonych badań typu RCT przedstawionych w analizie wnioskodawcy wynika, iż stosowanie ranibizumabu przyczynia się do utrzymania ostrości widzenia (brak pogorszenia widzenia), niekiedy następuje również poprawa ostrości widzenia.

Badanie ANCHOR<sup>3</sup> wykazało, że comiesięczne iniekcje ranibizumabu przynoszą większy efekt leczniczy niż PDT z wykorzystaniem werteporfiny u pacjentów z poddołkową, dominująco klasyczną postacią CNV związaną z AMD. Ranibizumab zapobiega utracie wzroku, a także poprawia ostrość widzenia po 1 roku terapii.

Badanie MARINA<sup>4</sup> wykazało, że comiesięczne zastosowanie ranibizumabu zamiast placebo prowadzi do zmniejszenia częstości utraty ostrości wzroku oraz do zwiększenia częstości poprawy ostrości wzroku po 12 i 24 miesiącach. Uzyskane wyniki dla utraty ostrości wzroku oraz poprawy ostrości wzroku świadczą o dużej sile interwencji (niskie wartości NNT). Analiza w podgrupach dla populacji z utajoną i minimalnie klasyczną postacią CNV wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść ranibizumabu. W badaniu nie uczestniczyli pacjenci z dominująco klasyczną postacią CNV. U pacjentów stosujących ranibizumab po 12 i 24 miesiącach obserwowano poprawę ostrości wzroku względem wartości wyjściowych, jak również w porównaniu z placebo.

<sup>2</sup> Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki. Warszawa, 31 lipca 2008.

<sup>3</sup> Brown et al. (2006). Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.

<sup>4</sup> Rosenfeld PJ et al. (2006). Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.

Badanie PIER<sup>5</sup> wykazało, że zastosowanie ranibizumabu zamiast placebo prowadzi do zmniejszenia tempa utraty ostrości widzenia po 12 miesiącach. Ranibizumab podawany w schemacie z badania PIER tj. 3 pierwsze iniekcje w odstępach miesięcznych, a kolejne co trzy miesiące, nie wpływa na poprawę ostrości widzenia.

### Bezpieczeństwo terapii

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę<sup>6</sup>, a także dane z odnalezionych opracowań wtórnych<sup>7</sup> wskazują, że stosowanie ranibizumabu wiąże się z ryzykiem wzrostu ciśnienia śródgałkowego, zapalenia wewnątrzgałkowego oraz z bólem pleców po wlewie dożylnym. Nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych ocenianych rodzajów działań niepożądanych (wewnętrzne zapalenie oka, odwarstwienie siatkówki przedarciove, krwotok do ciała szklстого, zapalenie błony naczyniowej oka, wzrost ciśnienia śródgałkowego powyżej 40 mmHg i 50 mmHg, zaćma, zgon, zawał mięśnia sercowego, udar, krwotoki, ciężkie działania niepożądane).

### Koszty terapii

Na koszt podania leku składa się koszt ampułki leku Lucentis (■ zł - cena z VAT i marżą hurtowni), koszt leków dodatkowych związanych z podaniem leku Lucentis (średnio ■ zł), koszty związane z warunkami podania leku (180 PLN na każde podanie leku) oraz koszty badań i wizyt związanych z leczeniem tym lekiem (49,92 PLN, pomijając comiesięczne wizyty związane z podaniem leku). Całkowity koszt podania preparatu Lucentis wyniesie ■ zł. Przy założeniu, że zostanie podanych 8 dawek rocznie (optymalna ilość dawek na podstawie badań) całkowity roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie ■ zł.

### Wpływ na budżet płatnika

Terapia ranibizumabem jest bardziej kosztowna niż aktualnie refundowane leki.<sup>8</sup> W przypadku scenariusza aktualnego przewiduje się wzrost wydatków płatnika o 10% rocznie przez najbliższe 3 lata. Wydatki na leczenie pacjentów z AMD w latach 2009-2018 wyniosłyby od 10,2 mln zł do 12,3 mln zł rocznie. Zmiany w wydatkach płatnika przy finansowaniu ranibizumabu będą uzależnione od odsetka pacjentów z AMD leczonych tym lekiem. Największy wzrost wydatków nastąpił by w przypadku finansowania ranibizumabu u wszystkich pacjentów z AMD (zgodnie ze wskazaniami programu terapeutycznego). Dodatkowe wydatki oszacowano na 118 mln zł w pierwszym roku (2009 rok), 295 mln zł w drugim roku (2010 rok) oraz 484 mln zł od piątego roku (2013 rok). Scenariusz ten nie jest realny m. in. dlatego, że ośrodki okulistyczne potencjalnie mogące uczestniczyć w programie terapeutycznym mogłyby wykonać 12 tys. iniekcji doszklstkowych rocznie. W scenariuszu 2, w którym założono, że nie wszyscy pacjenci z AMD otrzymują terapię

<sup>5</sup> Regillo et al. (2008). Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. Am J Ophthalmol 2008;145:239–248.

<sup>6</sup> „Porównawcza analiza efektywności klinicznej ranibizumabu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu zwyrodnienia plamki związaneego z wiekiem (AMD).

<sup>7</sup> Brown et al. (2006). Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.

Rosenfeld PJ et al. (2006). Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.

Regillo et al. (2008). Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. Am J Ophthalmol 2008;145:239–248.

<sup>8</sup> Analiza BI - Robert Plisko: Uproszczona analiza wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ranibizumabu w leczeniu AMD. Wersja 0.1. Kraków 2008

ranibizumabem wydatki w 2009 roku oszacowano na 9 mln zł w pierwszym roku (2009 rok), 41 mln zł w drugim roku (2010 rok) oraz 112 mln zł od szóstego roku (2014 rok).

**Uwagi i dodatkowe zalecenia Rady Konsultacyjnej**

W świetle opinii eksperckich oraz rekomendacji NICE z sierpnia 2008 wskazane byłoby rozważenie finansowania ze środków publicznych innych inhibitorów VEGF (np. bewacizumab).