



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ozurdex (deksametazon)  
we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki  
wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki  
(RVO)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-4/2012

Data ukończenia: 27.12.2012



**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BCVA** – (ang. best-corrected visual acuity) ostrość wzroku w najlepszej korekcji

**BRVO** – (ang. branch retinal vein occlusion) zakrzep gałęzi żyły siatkówki

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**CRVO** – (ang. central retinal vein occlusion) zakrzep żyły centralnej siatkówki

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**ME** – (ang. macular edema) obrzęk płamki

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**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

**RVO** – (ang. retinal vein occlusion) zakrzep żył siatkówki

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**Wykaz oznaczeń**

**Kolorem żółtym** oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

**Kolorem błękitnym** oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	22
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	31
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	33
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>34</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	34
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	35
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	39
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	40
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	42
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	43
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>43</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	47
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	48
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	49
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>49</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>49</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>49</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>50</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	50
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	50
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	52
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>52</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>53</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>60</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>61</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-16752-8/KK/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW  
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia  
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

11.01.2013

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 1 szt., EAN: 5909990796663

Wnioskowane wskazanie: leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 [REDAKCYJNE]  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDAKCYJNE]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne:.....

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Allergan Sp. z o.o.*

*Al. Jerozolimskie 94*

*00-807 Warszawa*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Allergan Sp. z o.o.*

*Al. Jerozolimskie 94*

*00-807 Warszawa*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Pabi-Dexamethason
2. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A – Dexapolcort
3. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Dexamethason WZF

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Novartis – Lucentis (ran bizumab)
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2012 r., znak: MZ-PLA-460-16752-8/KK/12 (data wpływu do AOTM 31 października 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), 700 µg, implant do ciała szklanego w aplikatorze, 1 sztuka, EAN13: 590999076663, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna: [REDAKTOWANE] Deksametazon w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w terapii obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2012.
2. Analiza ekonomiczna: [REDAKTOWANE] Deksametazon w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w terapii obrzęku płamki w przebiegu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2012.
3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej: [REDAKTOWANE] Deksametazon implant doszklistkowy (Ozurdex®) w leczeniu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2012.
4. Analiza racjonalizacyjna: [REDAKTOWANE] Deksametazon implant doszklistkowy (Ozurdex®) w leczeniu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, lipiec 2012.

Pismem z dnia 14 września 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-4(3)/[REDAKTOWANE]/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Ozurdex względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 16 listopada znak: MZ-PLR-460-16547-3/KB/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Ozurdex, firmy Allergan Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 3 grudnia 2012 r., znak: MZ-PLR-460-16547-4/KB/12 (data wpływu do Agencji 4 grudnia 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Ozurdex, przedłożone przez firmę Allergan Sp. z o.o. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy:

1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna: [REDAKTOWANE] Deksametazon w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w terapii obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki. [REDAKTOWANE] Warszawa, listopad 2012.
2. Analiza ekonomiczna: [REDAKTOWANE] Deksametazon w implancie doszklistkowym (Ozurdex®) w terapii obrzęku płamki w przebiegu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, listopad 2012.
3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej [REDAKTOWANE] Deksametazon implant doszklistkowy (Ozurdex®) w leczeniu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, listopad 2012.
4. Analiza racjonalizacyjna: [REDAKTOWANE] Deksametazon implant doszklistkowy (Ozurdex®) w leczeniu RVO. [REDAKTOWANE] Warszawa, listopad 2012.

W przedstawionej dokumentacji wnioskodawca uwzględnił wszystkie uwagi.

Pismem z dnia 21 listopada 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-4(8)/[REDAKTOWANE]/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących całkowitej liczby pacjentów i kosztów refundacji leczenia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 H34.8, którzy zostali poddani zabiegowi fotokoagulacji laserowej. Odpowiedź z danymi Prezes NFZ przekazał z dnia 5 grudnia 2012 r., znak pisma: NFZ/CF/DSOZ/076/1388/W/32579/ROT.

Zwrócono się także o opinie do 8 ekspertów klinicznych, z których 4 udzieliło odpowiedzi.



W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją Ozurdexu, podmiot odpowiedzialny wskazuje na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii, efektywność-kosztową, a także będzie stanowił jedyną formę terapii dla pacjentów z CRVO.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Ranibizumab (Lucentis®)		
Uchwała nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie finansowania ranibizumabu (Lucentis) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem	<p><b>Rekomendacja:</b> Wobec braku dostatecznie pewnych dowodów dotyczących kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatka publicznego Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> 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 ran bizumabem, które powinny uwzględniać także większą częstość koniecznych wizyt u okulisty. Nie podano także charakterystyki populacji, która mogłaby odnieść największe korzyści z leczenia ranibizumabem.</p>	Nie odnaleziono
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)	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Konsultacyjna 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.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Z uwagi na udowodnioną skuteczność w leczeniu AMD i duże znaczenie społeczne tej choroby finansowanie ran bizumabu ze środków publicznych jest zasadne, pod warunkiem zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</p>	Nie odnaleziono

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion* - RVO) jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną ślepoty związaną z chorobami siatkówki o podłożu naczyniowym. Klinicznie RVO dzieli się na niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion* - CRVO) oraz niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion* - BRVO). Niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) występuje trzykrotnie częściej niż CRVO i w 5-10% przypadków obustronnie (Kubicka-Trząska 2010).

Jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w RVO jest obrzęk plamki żółtej (macular edema, ME), który jest spowodowany wysiękiem osocza z uszkodzonych naczyń włosowatych siatkówki.

### Epidemiologia

Rozwój RVO jest skorelowany z wiekiem; wskaźnik zachorowalności wzrasta u osób po 50. roku życia i osiąga wartość 2,9% u osób >65. r.ż. Choroba występuje z taką samą częstością u obu płci, występują natomiast różnice w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego (Klein 2008). Około 90% pacjentów z RVO jest powyżej 50 roku życia (Klein 2000). U osób młodszych do zakrzepu dochodzi rzadko. Badania populacyjne wykazały, że standaryzowana wg wieku i płci częstość występowania RVO wynosi 5,20 na 1000 osób (95%CI: 4,40; 5,99), częstość występowania BRVO – 4,42 na 1000 osób (95%CI: 3,65; 5,19) natomiast częstość występowania CRVO – 0,80 na 1000 osób (95%CI: 0,61; 0,99) (Rogers 2010). W trwającym 15 lat badaniu pacjentów rasy białej, skumulowany współczynnik zapadalności wyniósł 1,8% i 0,5% odpowiednio

dla BRVO i CRVO. W chwili obecnej nie ma opublikowanych danych epidemiologicznych charakterystycznych dla populacji polskiej. Na podstawie skumulowanego współczynnika zachorowalności dla osób powyżej 40. roku życia i odsetka osób z RVO oraz obrzękiem płamki (30-40%), można oszacować, że w populacji Polskiej każdego roku u 9000 – 11 000 pacjentów rozwinię się obrzęk płamki wynikający z RVO (Klein 2008).

### Etiologia i patogeneza

Patogeneza choroby wiąże się z powstaniem zakrzepu w świetle naczynia żylnego powodującego jego zamknięcie, czemu towarzyszy poszerzenie i krętość naczyń żylnych, krwotoki śródsiatkówkowe, brak perfuzji włośniczkowej oraz obrzęk płamki.

Czynniki ryzyka zakrzepu naczyń żylnych siatkówki można podzielić na dwie grupy:

- ogólnoustrojowe:
  - wiek – ponad 50% chorych powyżej ma ponad 65 lat;
  - choroby ogólnoustrojowe – choroba nadciśnieniowa, hiperlipidemia, cukrzyca, otyłość oraz palenie tytoniu;
  - choroby zakaźne związane z zapaleniem okołozylnym – sarkoidoza, choroba Behceta, ziarniniak Wegenera, zespół Goodpasture'a;
  - wzmożona lepkość krwi – policytomia, szpiczak, makroglobulinemia Waldenstoma;
  - nabyte zaburzenia układu krzepnięcia – hiperhomocysteinemia, zespół antyfosfolipidowy, zwiększone stężenie cz. IX i XI krzepnięcia krwi, dysfibrinogenemia;
  - wrodzone zaburzenia układu krzepnięcia – czynnik V Leiden, mutacja G20210 genu protrombiny, niedobór antykoagulantów: antytrombiny, białka C i S, oporność na aktywowane białko C, niedobór plazminogenu, zwiększona aktywność czynnika VIII krzepnięcia krwi, niedobór czynnika XII krzepnięcia krwi;
  - ciąża;
  - doustna antykoncepcja;
- miejscowe:
  - jaskra;
  - nadwzroczność;
  - stany zapalne oka;
  - zagięcia i ucisk żył oka;
  - duża liczba skrzyżowań naczyń żylnych i tętniczych oka;
  - występowanie skrzyżowań, w których naczynie tętnicze jest zlokalizowane ponad naczyniem żylnym (Kubicka-Trzaska 2010, Hamid 2008).

Jedną z głównych przyczyn RVO jest rozwój miażdżycy. Towarzyszące jej sztywnienie ścian tętnic powoduje zwężanie światła naczyń żylnych, szczególnie w miejscach skrzyżowań żył i tętnic, gdzie naczynia mają wspólną osłonkę. Ryzyko zwiększa się także, gdy naczynie tętnicze jest zlokalizowane ponad naczyniem żylnym. Zawirowania prądu krwi w zwężonych naczyniach oraz uszkodzenia śródbłonka spowodowane niedotlenieniem są przyczyną tworzenia się zakrzepów. Zaburzenia przepływu, wzrost ciśnienia krwi i niedokrwienie powodują uszkodzenia śródbłonka i przesiek osocza, co skutkuje obrzękiem płamki i krwotokami (Rehak 2008).

### Klasyfikacja

ICD-10: H34.8; Inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki (ang. *Other retinal vascular occlusions*).

### Obraz kliniczny

Zwężenie światła naczyń żylnych wiąże się z ich uciskiem przez stwardniałe tętnice, przede wszystkim w miejscach, w których oba te naczynia mają wspólną przydanekę, tj. na ich skrzyżowaniach w siatkówce oraz tuż za blaszką sitową nerwu wzrokowego. W wyniku tego powstają zawirowania prądu krwi i zwolnienie jej przepływu, co przy postępującym uszkodzeniu śródbłonka stanowi warunki do wytworzenia się zakrzepów

zamykających światło naczynia żylnego. Zakrzep może rozciągać się na układ włóścikowy, a wtórnie dochodzi w jego obszarze do zwężenia łożyska tętniczego (Niżankowska 2007).

Zamknięcie dopływu powoduje zastój i wzrost ciśnienia w naczyniach żylnych, spowolnienie przepływu krwi w całym miejscowym układzie naczyniowym i postępujące niedotlenienie. Spowodowane niedotlenieniem uszkodzenie śródbłonna wywołuje załamanie bariery krew-siatkówka. Przesiek osocza powoduje obrzęk siatkówki, z kolei wynaczynienie elementów komórkowych krwi wywołuje krwotoki śródsiatkówkowe. Obrzęk siatkówki oraz wzrost tkankowego ciśnienia hydrostatycznego prowadzi do dalszego zwolnienia przepływu krwi w układzie żylnym i włóścikowym – narasta mechanizm błędnego koła (Niżankowska 2007).

Pogorszenie ostrości widzenia oraz inne objawy RVO zależą od rejonu, w którym doszło do wytworzenia zakrzepu oraz od perfuzji plamki.

W przypadku BRVO, wyróżnia się 3 podtypy choroby: zakrzep gałęzi żyłnej siatkówki w rejonie dysku nerwu wzrokowego (ang. *hemispheric retinal vein occlusion*), BRVO obejmujący jedną z głównych gałęzi żylnych (ang. *major BRVO*), BRVO obejmujący naczynie żyłne zaopatrujące plamkę (ang. *macular BRVO*). Około 2/3 przypadków zakrzepu w rejonie dysku nerwu wzrokowego i zakrzepu gałęzi głównej występuje w postaci niedokrwiennej, 1/3 przypadków to postać BRVO bez niedokrwienia. Pacjenci cierpiący na zakrzep w rejonie plamki, u których dochodzi do braku perfuzji, doświadczają pogorszenia widzenia, ale zazwyczaj nie rozwija się u nich neowaskularyzacja, gdyż obszar niedokrwienia najczęściej jest niewielki (Battaglia 2009). Angiografia fluoresceinowa dna oka, w którym pojawił się zakrzep gałęzi żyły siatkówki, ukazuje charakterystyczne dla choroby cechy: opóźnienie perfuzji naczyń, hiperfluorescencja w obszarze, gdzie znajdują się nieszczelne naczynia i hipofluorescencja w rejonie niedokrwienia. Wylewy na dnie oka zwykle widoczne są przez okres od 6 do 12 miesięcy. Pacjenci z BRVO uskarżają się na pogorszenie wzroku, chociaż mogą też nie pojawić się u nich żadne objawy choroby. Po pewnym czasie od rozwinięcia się choroby, w naczyniach zaczynają odkładać się złogi tłuszczowe, rozwija się miażdżyca oraz tworzą się kolaterale naczyń (Konski 2009).

Wyróżnia się dwa podtypy CRVO: niedokrwienno i bez niedokrwienia. Postać bez niedokrwienia jest częstsza, występuje u 75-80% pacjentów z CRVO, jednakże postać niedokrwienno jest chorobą o cięższym przebiegu i może prowadzić do wtórnej neowaskularyzacji i utraty wzroku. Pierwszymi objawami postaci bez niedokrwiennej są zamglenie widzenia i późniejsze pogorszenie wzroku, a następnie objawy mijają bez zastosowania jakiegokolwiek interwencji. Postać niedokrwienno natomiast objawia się nagłym pogorszeniem wzroku. Dno oka dotkniętego CRVO charakteryzuje się poszerzeniem i krętością żył, a także obecnością rozsianych okrągłych lub płomykowych wybroczyn. Są one widoczne we wszystkich 4 kwadrantach, a w największej ilości na obrzeżach dna oka. Charakterystyczne dla choroby są także obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i brak perfuzji włóścikowej (tzw. „kłębki waty”). Zdjęcia z angiografii fluoresceinowej ujawniają opóźnione wypełnianie naczyń oraz, u pacjentów z postacią niedokrwienno, obszary ischemii. Dodatkowym sygnałem świadczącym o niedokrwienno CRVO są zredukowane sygnały elektoretinograficzne i uszkodzenie dośrodkowej reakcji źrenicy na światło (źrenica Markusa-Gunna) (Konski 2009).

### Diagnostyka

Rozpoznanie RVO ustala się na podstawie badania dna oka po poszerzeniu źrenicy, angiografii fluoresceinowej (FA) oraz ultrasonografii metodą Dopplera. U chorych z zakrzepem żyły środkowej siatkówki ultrasonografia nie rejestruje przepływu w żyłę środkowej siatkówki, u części pacjentów nieprawidłowe jest również widmo prędkości przepływu w tętnicy środkowej siatkówki. Metoda FA pozwala na stwierdzenie niedokrwienia.

W przypadku typowego obrazu choroby okulista powinien wykluczyć miejscowe czynniki ryzyka predysponujące do rozwoju RVO. Następnie chory powinien zostać poddany badaniu internistycznemu w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Kompleksowe badanie pacjenta z podejrzeniem RVO składa się z (Kubicka-Trzaska 2010):

- pomiaru ciśnienia krwi;
- echokardiografii;
- badania krwi: pełnej morfologii, pomiaru stężenia glukozy i lipidów, elektroforezy białek surowicy.

U pacjentów powyżej 50. roku życia wskazane są również (Konski 2009):

- rentgenografia klatki piersiowej;
- badania krwi: oznaczenie poziomu cysteiny, homocysteiny, kardiolipiny, enzymu przekształcającego angiotensynę, oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwkardiolipinowych, przeciwocznicy, przeciw DNA i przeciwjądrowych;

- testy w kierunku trombofilii.

Badanie obrzęku płamki wykonuje się w biomikroskopie wyposażonym w lampę szczelinową oraz dzięki FA. Ocena rozległości obrzęku oraz pomiar grubości siatkówki możliwe są dzięki optycznej koherentnej tomografii (OCT) (Catier 2005).

### Leczenie i cele leczenia

Z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych, nie ma jasno zdefiniowanego złotego standardu leczenia RVO. Najistotniejsze jest rozpoznanie i leczenie choroby podstawowej, gdyż może to w przyszłości zapobiec wystąpieniu kolejnych epizodów niedrożności naczyń żylnych siatkówki.

Dostępne środki terapeutyczne znajdują zastosowanie głównie w leczeniu powikłań choroby, do których należą: obrzęk płamki, neowaskularyzacja, krwotoki i trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Istnieje wiele metod leczenia powikłań RVO: fotokoagulacja laserowa, chirurgia dekompresyjna zakrzepu polegająca na nacięciu wspólnej przydatki w miejscu skrzyżowania naczynia żylnego z tętnicą, neurotomia radialna (promieniste nacięcie głowy nerwu wzrokowego w jej części nosowej), doszkliskowe iniekcje steroidów angiostatycznych (aceton idu triamcinolonu) lub inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (Macugen, Lucentis, Avastin). Stosuje się również dożylnie leczenie trombolityczne niskimi dawkami (50 mg) rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator* – t-PA). Skuteczność leków zmniejszających krzepliwość krwi, tj. kwasu acetylosalicylowego lub dipiridamolu, w leczeniu RVO jest wątpliwa. Zazwyczaj nie zaleca się ogólnej terapii antykoagulantami w tych przypadkach. Pomimo korzystnego wpływu leczenia trombolitycznego, nie ma ostatecznie ustalonego standardu terapeutycznego u chorych ze świeżą postacią RVO (Kubicka-Trząska 2010).

### Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu CRVO następuje z biegiem czasu pogorszenie jakości widzenia. Średnia wartość początkowa ostrości wzroku u chorych na CRVO wynosi 20/40 liter. Pacjenci z niedokrwienną postacią CRVO mają gorszą początkową ostrość widzenia w porównaniu do pacjentów z bezniedokrwienną postacią CRVO. Pacjenci z niedokrwienną postacią CRVO doznają z upływem czasu szybszego pogorszenia się jakości widzenia. Postać bezniedokrwienna CRVO u 34% chorych w ciągu 3 lat przechodzi w postać niedokrwienną. U 30% pacjentów z bezniedokrwienną CRVO z biegiem czasu ustępuje obrzęk płamki żółtej (McIntosh 2007).

W naturalnym przebiegu BRVO następuje z biegiem czasu polepszenie jakości widzenia. Średnia wartość początkowa ostrości wzroku u chorych na BRVO wynosi od mniej niż 20/200 liter do 20/40 liter. Z czasem ostrość widzenia się poprawia, średnio o 1 literę w ciągu 3 miesięcy i o 15 liter w ciągu 18 miesięcy, jednak rzadko następuje poprawa ponad poziom 20/40 liter. W ciągu roku od zdiagnozowania BRVO u od 5% do 15% pacjentów rozwija się obrzęk płamki żółtej. U od 10% do 41% pacjentów z obrzękiem płamki żółtej w trakcie pierwotnego rozpoznania, schodzenie to ustępuje w trakcie roku (Rogers 2010).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Ozurdex, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 µg, 1 szt., EAN: 5909990796663
Substancja czynna	deksametazon
Droga podania	Implant podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Ozurdex musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BA01. Wykazano, że deksametazon — silnie działający kortykosteroid — powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzętkowo, zmniejszając odkładanie bryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnik wiegla (VEGF). Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku płamki.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 27.07.2010 2. 27.07.2010
Wnioskowane wskazanie	Do stosowania w leczeniu dorosłych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Jest wskazany do stosowania u dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Ozurdex musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego. Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak, wnioskowanie w pełnym zakresie wskazań.
Przeciwwskazania	Stosowanie implantu OZURDEX jest przeciwwskazane w następujących przypadkach: 1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 2. Czynne lub podejrzewane zakażenie oka lub jego okolicy, w tym większość chorób wirusowych rogówki i spojówki, włącznie z aktywnym nabłonkowym opryszczkowym zapaleniem rogówki (zapaleniem rogówki drzewkowatym), ospą krowią, ospą wietrzną, zakażeniami prątkowymi i chorobami grzybiczymi. 3. Zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować tyko produktami leczniczymi.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	██████████
Poziom odpłatności	bezpłatnie
██████████	██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

██

██

██████████	██
██████████	██
██████████	██





obszaru, w którym dochodzi do wysięków. Zabieg powinien być poprzedzony lokalizacją uszkodzonych naczyń oraz oceną niedokrwienia płamki. Wskazane jest odłożenie fotokoagulacji w czasie (ok. 3-6 miesięcy po diagnozie), aby umożliwić częściowe wchłonięcie wybroczyn. Procedura nie przynosi poprawy u pacjentów charakteryzujących się ostrością wzroku słabszą niż 6/60 i u pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano >1 rok przed zabiegiem. Podsumowując, fotokoagulacja może być skuteczna jedynie w przypadku leczenia BRVO, natomiast pacjenci z CRVO najczęściej nie odnoszą korzyści z zastosowania tej terapii.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w RVO.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	The Royal College of Ophthalmologists, 2010	<p><b>Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem żyły centralnej siatkówki (CRVO) spowodowanego wyciekaniem z uszkodzonych naczyń włosowatych:</b></p> <p>A. Randomizowane badania kliniczne nie wykazały korzyści ze stosowania <u>fotokoagulacji laserowej</u>, pomimo że wśród młodszych pacjentów zaobserwowano korzystny trend w leczeniu. Pomimo że nastąpiła istotna redukcja nasilenia obrzęku płamki w leczonych oczach w porównaniu z grupą kontrolną, nie zaobserwowano poprawy ostrości wzroku.</p> <p>B. <u>Trivartis</u> (acetonid triamcynolonu, IVTA): przesłanką do stosowania doszkliszc IVTA w leczeniu obrzęku płamki są takie, że kortykosteroidy redukują przepuszczalność naczyń żylnych siatkówki i zatrzymują ekspresję genu VEGF oraz szlak metaboliczny VRGF. [siła dowodu: A]</p> <p>C. <u>Biodegradowalny implant z deksametazonem</u>: przesłanki do stosowania doszklistego deksametazonu w leczeniu obrzęku płamki są podobne do IVTA, choć wykazano, że deksametazon jest bardziej skutecznym kortykosteroidem niż IVTA, a także może redukować przepuszczalność naczyń żylnych siatkówki i blokować ekspresję genu VRGF i jego szlak metaboliczny. Niemniej jednak deksametazon podawany w implancie doszklistym w swojej wolnej formie ma krótki czas półtrwania, co ogranicza jego kliniczną użyteczność jako zawiesina do wstrzyknięcia. [siła dowodu: A]</p> <p>D. <u>Ranibizumab</u>: pan-bloker VEGF, ran bizumab (Lucentis) podawany w 2 dawkach każdego miesiąca przez 6 miesięcy, w badaniu CRUISE wykazał poprawę 3-liniową ostrości wzroku i odpowiedniej anatomicznej odpowiedzi. [siła dowodu: A]</p> <p>E. <u>Bewacizumab</u>: pan-bloker VEGF, bewacizumab nie jest zarejestrowany w leczeniu wewnątrzgałkowym. Kilka serii przypadków (bez kontroli) wykazało, że u około 50% pacjentów z CRVO bez niedokrwienia doszło do poprawy o 2 lub więcej linii po doszklistym podaniu bewacizumabu, podczas gdy u 90% oczu doszło do stabilizacji wzroku do 12 miesięcy. Niemniej jednak schemat dawkowania jest niejasny i długoterminowy wynik pozostaje niejasny. ChPL bewacizumabu została ostatnio zmieniona i zawiera przypadki ciężkich zapaleń następujących wskutek wewnątrzgałkowego stosowania leku. [siła dowodu: D]</p> <p>F. <u>Pegaptanib</u>: Badanie II fazy i prospektywne serie przypadków wykazały, że 0,3 mg pegaptanibu sodu podawany doszkliszc co 6 tygodni przez 6 miesięcy poprawił ostrość wzroku o ok. 7 liter w 6 miesięcy. Opisane okresy obserwacyjne były krótkie i dlatego schematy dawkowania i odpowiedź na leczenie w długim okresie pozostają niejasne. [siła dowodu: C]</p> <p>G. Dalsze leczenie po 6 miesiącach zależy od zapoczątkowania leczenia obrzęku płamki lekami anti-VEGF lub terapii sterydowej, ale zazwyczaj jest wymagane do 2 lat w nieskomplikowanych przypadkach. Oczu powinny być monitorowane pod kątem niedokrwienia oraz wystąpienie/ponownego wystąpienia obrzęku płamki. [siła dowodu: D]</p> <p>H. Leczenie eksperymentalne: anastomoza naczyniówkowo-siatkówkowa (C-RA) była oceniana w małym RCT i u pacjentów, u których obecna ostrość wzroku poprawiła się średnio o 11,7 liter w porównaniu do kontroli. Efekty uboczne zawierały neowaskularyzację w miejscu anastomozy w 18% oraz witektoomia była konieczna w 9%. Procedura wymaga specjalnego, wysokiej mocy lasera i dużego doświadczenia operującego. Jest tylko zalecane w kontekście prospektywnego zbierania danych przez okulistów, specjalnie wyszkolonych. Jest to dowód o sile zaledwie IV, stąd procedura zakwalifikowana została jako eksperymentalna, z potencjalnymi poważnymi działaniami ubocznymi.</p> <p>Badania nad innymi metodami leczenia takimi jak: neurotomia radialna nerwu wzrokowego (RON) z witektoomią przez część płaską ciała rzęskowego (<i>pars plana vitrectomy</i>), oraz terapie trombolityczne, są prowadzone. Procedury te są obecnie jednak w fazie eksperymentalnej i nie są rekomendowane oprócz badań klinicznych.</p> <p><b>Algorytm leczenia CRVO bez niedokrwienia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli ostrość widzenia jest 6/12 lub gorsza + optyczna koherentna tomografia (OCT) <math>\geq</math> 250 mikronów należy rozważyć farmakoterapię preparatem <b>Ozurdex</b> lub preparatem ranibizumab.</li> <li>W przypadku występowania uszkodzenia dośrodkowej reakcji źrenicy na światło (APD) związanej z ostrością wzroku <math>&lt;</math> 6/96 wynik terapii będzie prawdopodobnie niski. Dla takich przypadków nie ma rekomendowanego leczenia (patrz: rekomendacje dla neowaskularyzacji oraz niedokrwienne CRVO)</li> </ol> <p>Kryteria leczenia ponownego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bazując na wynikach badań klinicznych, terapia może być powtórzona, o ile nie wystąpią: <ol style="list-style-type: none"> <li>Ostrość wzroku <math>&gt;</math> 6/7,5 (84 litery na LogMAR) lub</li> <li>Centralna grubość siatkówki badana w optycznej koherentnej tomografii <math>&lt;</math>250 mikronów</li> <li>Terapia jest przerwana przez lekarza.</li> </ol> </li> <li>Ponowne leczenie implantem z <b>deksametazonem</b> powinno mieć miejsce w odstępach od 4 do 6 miesięcznych. Są tylko ograniczone dane potwierdzające dawkowanie w odstępach mniejszych niż co 6 miesięcy.</li> <li>Bazując na badaniu CRUISE (dot. ranibizumabu – przyp. aut.), należy rozważyć miesięczne zastrzyki przez pierwszych 6-12 miesięcy, i kryteria ponownego leczenia pro re nata (PRN, w razie potrzeby) z badania powinny być zastosowane jako podstawa sposobu dawkowania PRN.</li> </ol>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Przerwanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie może być przerwane w przypadku kontynuacji pogorszenia się wzroku lub morfologii płamki.</li> <li>2. Kryteria przerwania terapii zawierają: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Brak dowodów na korzystne działanie terapii, np. stałe pogarszanie się/brak stabilizacji widzenia pomimo właściwego zastosowania terapii</li> <li>b. Niekontrolowany wzrost wewnątrzgałkowego ciśnienia przy stosowaniu efektywnego leku na obniżenie tego ciśnienia podczas terapii implantem z <b>deksametazonem</b>.</li> <li>c. Przy użyciu ranibizumabu lub innych leków stosowanych off-label takich jak anti-VEGF np. bewacizumab, jeśli w opinii lekarza stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia nie jest korzystny.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Algorytm leczenia CRVO z niedokrwieniem:</b>  W obecności poważnego wyjściowego niedokrwienia siatkówki, regularne monitorowanie jest zalecane.  Jeśli nowe naczynia tęczówki lub kąta są obecne i przedni kąt komory jest otwarty:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Są ograniczone dowody na stosowanie doszkliszcie bewacizumabu w takich przypadkach i takie stosowanie jest uznane za off-label, np. pan-siatkówkowa fotokoagulacja (PRP) w skojarzeniu z podawanym doszkliszcie bewacizumabem i kontrolą po 6 tygodniach</li> <li>2. Powtórne PRP z/bez iniekcji doszklistej bewacizumabem, w przypadku braku zmian w obrazie</li> <li>3. Obserwacja pacjenta trwająca od 3 do 12 miesięcy.</li> </ol> <p>Jeśli nowe naczynia tęczówki lub kąta są obecne i przedni kąt komory jest zamknięty:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Istnieją ograniczone dowody na skuteczność iniekcji doszklistych bewacizumabem</li> <li>2. Należy rozważyć leczenie laserem lub operacyjne.</li> </ol> <p><b>Leczenie obrzęku płamki wywołane zakrzepem gałęzi żyły siatkówki (BRVO):</b>  Leczenie laserem obrzęku płamki</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. <b>Fotokoagulacja laserem:</b> RCT wykazały, że fotokoagulacja punktowa (typu „grid”) w rozprowadzaniu wysięku z naczyń włosowatych jest korzystna, lecz jest zalecana jedynie po 3- do 6-miesięcznym okresie następującym po początkującym zdarzeniu i po absorpcji większości krwotoku. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Angiografia fluoresceinowa powinna być przeprowadzana przed tym leczeniem przeważnie &gt; 3 miesięcy, jeżeli ostrość widzenia wynosi 6/12 lub mniej. Ma ona dwie funkcje – po pierwsze identyfikuje przesiek naczyń włosowatych a po drugie może wskazać stopień niedokrwienia płamki, który może ograniczyć wartość fotokoagulacji. [siła dowodu: A]</li> <li>b. Osoby z ciężką utratą wzroku (poniżej 6/60) i pacjenci, u których objawy objawy są obecne przez dłużej niż rok mają małą szansę na uzyskanie korzyści z fotokoagulacji. [siła dowodu: D]</li> </ol> </li> <li>B. <b>Trivartis</b> (acetonid triamcynolonu, IVTA): Dowody naukowe dla stosowania triamcynolonu w BRVO pochodzą z badania SCORE-BRVO. W badaniu tym forma wolna od konserwantów triamcynolonu podawana w dwóch różnych dawkach w określonym czasie porównana została z fotokoagulacją. Wyniki pokazały, że obie dawki leku TRIVARIS doprowadziły do anatomicznej oraz funkcjonalnej poprawy stanu z obrzękiem płamki wywołanej BRVO, ale rozmiar efektu był podobny do laseru. Dodatkowo w 12 miesiącu obie dawki miały gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z laserem pod względem wyższego występowania podwyższonego wewnątrzgałkowego ciśnienia &gt;35 mmHg, częstszego tworzenia się lub progresji zaćmy oraz konieczności wykonania operacji na zaćmie. Stąd laser jest postrzegany jako procedura mająca korzystniejszy wskaźnik korzyści do ryzyka niż TRIVARIS. Podobnie jak w przypadku CRVO, nie ma dowodów stopnia A, które sugerują, że wizualna i anatomiczna odpowiedź obserwowana w SCORE-BRVO dla produktu leczniczego TRIVARIS byłaby powielona z preparatami IVTA w zastosowaniach off-albel, takich jak: KENAGOL czy TRIESENC. [siła dowodu: A]</li> <li>C. <b>Biodegradowalny implant z deksametazonem:</b> w programie badania GENEVA, OZURDEX oraz alternatywna dawka deksametazonu w implancie (0,35 mg) porównano z zastrzykiem pozorowanym („sham injection”) u pacjentów z CRVO i BRVO w dwóch równoległych wielocentrowych badaniach. Ponowne leczenie możliwe było po sześciu miesiącach po pierwszym zastrzyku prze wcześniej sprecyzowanych kryteriach. W pierwszym badaniu nie doszło do osiągnięcia założonego pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odsetka oczu z poprawą 15-literową. Oba badania analizowane razem wykazały osiągnięcie tego punktu. Odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy od leczenia pozorowanego w ostrości wzroku w najlepszej korekcji w dniach od 30 do 90 z największym efektem w dniu 60. Analizy dla subpopulacji z BRVO i CRVO wykazały, że lepsze efekty odnotowano dla pierwszej wymienionej subpopulacji.(...) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bazując na ww. programie OZURDEX uzyskał akceptację przez FDA i Unię Europejską i jest zarejestrowany w Wielkiej Brytanii w leczeniu dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki występującej w wyn ku BRVO lub CRVO. [siła dowodu: A]</li> </ol> </li> <li>D. <b>Ranibizumab:</b> Pan-bloker VEGF ran bizumab podawany w 2 dawkach każdego miesiąca przez 6 miesięcy był porównany z leczeniem pozorowanym w badaniu BRAVO (wykazał przewagę). <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Ranibizumab jest zarejestrowany w leczeniu obrzęku płamki po RVO w USA, pomimo że w Unii Europejskiej dopiero ma otrzymać pozwolenie. [siła dowodu: A]</li> </ol> </li> </ol>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>E. <b>Bewacizumab</b>: obecnie rosnąca liczba krótkoterminowych danych wspiera hipotezę, że liczne doszkliste zastrzyki bewacizumabu zmniejszają obrzęk plamki spowodowany BRVO, nawet po niepowodzeniu wcześniejszej terapii laserem. (...) Niemniej jednak konieczne są dalsze, długoterminowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie, dlatego brak jest rekomendacji o takim zastosowaniu leku w obecnej chwili. [siła dowodu: C]</p> <p>F. Okołococzny <b>trimecinolon</b>: okołococzny (Oczodolowy) trimecinolon jest podawany w leczeniu obrzęku plamki w BRVO. Pomimo wykazanej skuteczności, wyniki są krótkoterminowe. [siła dowodu: C]</p> <p>Inne terapie: Dowody naukowe o skuteczności interwencji chirurgicznych w BRVO są ograniczone do badań przypadków i serii przypadków. NICE zrobiło przegląd dowodów naukowych o skuteczności przecięcia osłonki tętniczo-żylny (ang. <i>sheathotomy</i>) dla tego wskazania i rekomendowane jest wykonywanie tego zabiegu jedynie jako część badań klinicznych.</p> <p><b>Algorytm leczenia BRVO bez niedokrwienia:</b> Jeśli niedokrwienie plamki nie występuje lub jest minimalne: 1. W przypadku pacjentów z obrzękiem plamki powstałym w wyniku BRVO, trwającym nie dłużej niż 3 miesiące, rozważyć należy terapię <b>Ozurdexem</b>, który jest zarejestrowany w tym wskazaniu lub ran bizumabem, który nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu ale posiada silne dowody skuteczności klinicznej [obecnie ranibizumab jest zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu – przyp. aut.] 2. W przypadku pacjentów z obrzękiem plamki powstałym w wyniku BRVO i trwającym dłużej niż 3 miesiące, rozważyć należy fotokoagulację laserową lub farmakoterapię <b>Ozurdexem</b> lub ranibizumabem.</p> <p>Jeśli dowiedziono zaznaczonego niedokrwienia plamki: 1. Nie zaleca się rozpoczynania szybkiego leczenia.</p> <p>Kryteria leczenia powtórnego: 1. W oparciu o wyniki badań dotyczące ostrości wzroku (&gt;6/7,5; 84litery), grubości centralnej części siatkówki (&lt;250 mikronów), przebiegu poprzedniego leczenia. 2. Powtórna terapia <b>Ozurdexem</b> powinna mieć miejsce w ciągu 4-6 miesięcy po pierwszej iniekcji. 3. Powtórna terapia ranibizumabem powinna nastąpić w ciągu pierwszych 6 miesięcy poprzedzona standardowym schematem leczenia PRN 4. Powtórna fotokoagulacja zmodyfikowanym laserem typu grid powinna być rozważana w interwałach czteromiesięcznych.</p> <p>Przerwanie leczenia: 1. Leczenie może być przerwane w przypadku kontynuacji pogorszenia się wzroku lub morfologii plamki. 2. Kryteria przerwania terapii zawierają: a. Brak dowodów na korzystne działanie terapii, np.. stałe pogarszanie się/brak stabilizacji widzenia pomimo właściwego zastosowania terapii b. Niekontrolowany wzrost wewnątrzgałkowego ciśnienia przy stosowaniu efektywnego leku na obniżenie tego ciśnienia podczas terapii implantem z <b>deksametazonem</b>. c. Przy użyciu ranibizumabu lub innych leków stosowanych off-label takich jak anti-VEGF np. bewacizumab, jeśli w opinii lekarza stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia nie jest korzystny.</p> <p><b>Algorytm leczenia BRVO z niedokrwieniem:</b> 1. Należy uważnie obserwować postęp neowaskularyzacji. 2. Należy prowadzić 3 miesięczną obserwację pacjenta, szczególnie w przypadku gdy niedokrwienie jest &gt;4DD, a leczenie obrzęku nie jest konieczne. 3. W przypadku wystąpienia neowaskularyzacji istnieją ograniczone dowody na skuteczność doszklistych iniekcji bewacizumabu, może on być użyty w następujących schematach: a. PRP +/-, bewacizumab w iniekcjach doszklistych co 4-6 tygodni b. Użycie bewacizumabu musi być zgodne z przepisami GMC Good Medical Practice Guidelines 4. Zalecany czas obserwacji wynosi od 3 do 12 miesięcy</p> <p>Wszystkie inne formy leczenia BRVO są aktualnie na etapie badań i nie są zalecane jako rutynowe postępowanie lecznicze.</p>
Europa	Stanowisko ekspertów, Management of RVO – Consensus Document, 2011	<p>Wiele randomizowanych badań dostarczyło dokładnych informacji na temat leczenia RVO. W najnowszych badaniach czynnikiem o najwyższym wpływie na efekt leczenia jest czas trwania RVO. Wczesne wykrycie i rozpoczęcie leczenia ma korzystny wpływ na jego późniejsze efekty, mimo że rozpoczęcie leczenia w późniejszym etapie nadal jest korzystne.</p> <p><b>Leczenie pacjentów z BRVO:</b> U pacjentów z BRVO należy w pierwszej kolejności wytypować czynniki ryzyka choroby. Wszelkie czynniki ryzyka, powinny być zdiagnozowane i kontrolowane. Nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, cukrzyca powinny być leczone i kontrolowane. Pacjent poddawany jest diagnozie przez badanie ostrości wzroku, biomikroskopie, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego i OCT. Angiografia fluorescencyjna powinna być wzięta pod uwagę w celu zidentyfikowania obszarów niedrożności żyły oraz obszarów niedokrwienia. Obecność obrzęku plamki oraz neowaskularyzacja powinny być zdiagnozowane. W przypadku obrzęku plamki rekomendowane jest podjęcie leczenia. W</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklistego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. Leczenie fotokoagulacją laserową stanowi alternatywę dla iniekcji doszklistych w przypadku braku odpowiedzi na pierwszą linię leczenia. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem.</p> <p><b>Leczenie pacjentów z CRVO:</b></p> <p>U pacjentów z CRVO należy w pierwszej kolejności wytypować czynnik ryzyka choroby. Wskaźniki ryzyka, powinny być zdiagnozowane i kontrolowane. Nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, cukrzyca, hiperlipidemia czy trombofilia powinny być leczone i kontrolowane. Pacjent poddawany jest diagnozie przez badanie ostrości wzroku, badania biomikroskopowego, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego i OCT. Angiografia fluorescencyjna powinna być wzięta pod uwagę w celu zidentyfikowania obszarów niedrożności żyły oraz obszarów niedokrwienia. Obecność obrzęku płamki oraz neowaskularyzacja powinny być zdiagnozowane. Jeśli ostrość widzenia wynosi 20/40 lub jest wyższa, comiesięczne kontrole są zalecane w ciągu pierwszych 3 miesięcy przy pomocy badania ostrości wzroku, badania biomikroskopowego, OCT a czasem również angiografii fluorescencyjnej. W przypadkach stabilnych obserwacja może być prowadzona co 2 miesiące nawet przez okres 1 roku. W przypadku obniżenia się ostrości wzroku do wartości niższej niż 20/40 w czasie obserwacji, obecność obrzęku płamki powinna zostać zweryfikowana. W przypadku potwierdzenia obrzęku płamki rekomenduje się rozpoczęcie leczenia. W pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklistego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w RVO w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Nie posiadam odpowiednich danych epidemiologicznych. Sądzę, że większość pacjentów pozostaje bez aktywnego leczenia, a tylko bardzo niewielka grupa pacjentów jest leczona za pomocą laseroterapii typu „grid”. Być może są ośrodki, które stosują iniekcje doszklistkowe ranibizumabu	Terapia Ozurdexem zastąpi brak aktywnego leczenia oraz mało skuteczną terapię laserową typu „grid” i być może częściowo iniekcje anti-VEGF	Najtańszy jest brak leczenia.	Iniekcje doszklistkowe preparatów anti-VEGF - w badaniach CRUISE i BRAVO wykazano skuteczność leczenia obrzęku płamki w przebiegu CRVO i BRVO za pomocą ranibizumabu. Ranibizumab jest w Polsce stosowany w wilgotnej postaci AMD oraz w cukrzycowym obrzęku płamki. Nie posiadam danych określających stosowanie tego leku w omawianym wskazaniu	Nie znam polskiego opracowania wskazań dotyczących tego tematu.
	Obecnie stosuje się: obserwację, laseroterapię siatkówki, Lucentis, Avastin (off-label), Triamcinolon (off-label). Dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych daną metodą nie są dostępne. Prawdopodobnie zdecydowanie dominuje laseroterapia lub obserwacja wśród pacjentów leczonych ze środków publicznych oraz Avastin lub Triamcinolon w grupie leczonych ze środków własnych.	Obserwacja (częściowo), laseroterapia siatkówki (częściowo), iniekcje triamcinolonu (częściowo)	Obserwacja, laseroterapia, triamcinolon (off-label)	Ozurdex/ Lucentis/ Avastin/ Triamcinolon – brak jednoznacznych danych porównawczych	Brytyjskie wytyczne z grudnia 2010 rekomendują Ozurdex, Lucentis, laseroterapię (w określonych sytuacjach) oraz leki off-label
	Brak aktywnego leczenia (10-20%);	Brak aktywnego leczenia w pewnych	Krople	Do tej pory jedynie laseroterapia, nie jest najbardziej	Brak jednoznacznych

Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	laseroterapia + leczenie ogólne p/krzepliwe (50-70%); Yellox (20-30%)	przypadkach nadal pozostanie praktyką (dobra ostrość, zakrzep niedokrwienny lub zakrzep gałązki z niewie kim obrzękiem) Laseroterapia pozostaje złotym standardem w niektórych przypadkach, a przy leczeniu Ozurdexem jako komplementarne leczenie (jak przy ran bizumabie)	sterydowe p/zapalne (50zł/mc) Laseroterapia	pożądaną z powodu niszczenia siatkówki w celu zapobieżenia powikłaniom, bez szans na realną poprawę widzenia, najskuteczniejsza jak dotąd w zapobieganiu jaskrze neowaskularnej. Ranibizumab w iniekcjach co > 30 dni pozwalający zmniejszyć obrzęk i przeciek oraz krwotoczność, poprawiający ostrość, czasem również z dopełnieniem laseroterapią.	wytycznych z powodu braku dotąd refundacji ranibizumabu i Ozurdexu, jedyna dostępną, refundowana metodą była laseroterapia grid lub scatter czy PRP, zalenie od postaci zakrzepu lub/ i krople przeciwzapalne.
[REDACTED]	Laseroterapia w przypadku obrzęku płamki w zakrzepie gałęzi żyły siatkówki BRVO (BVOS) ok. 1,8% populacji - skuteczna Laseroterapia w przypadku obrzęku płamki w zakrzepie żyły centralnej siatkówki CRVO – nieskuteczna (CVOS) Terapia off label 4 mg triamcinolonu w CRVO wyniki SCORE ok 0,5% populacji powyżej 70 r.ż. – brak danych w Polsce – pojedyncze ośrodki Terapia off-label Avastin – brak randomizowanych badań, bez poprawy w CRVO, poprawa w BRVO (Prager 2009) brak danych w Polsce – pojedyncze ośrodki Terapia on label Lucentis (CRUISE i BRAVO) pojedynczy pacjenci finansowani z kontraktu NFZ; kiedy dana jednostka lecząca nie wykonuje chirurgii okulistycznej i część środków przeznacza na leczenie Lucentisem	Laseroterapia i terapia anty VEGF w przypadku obrzęku płamki w zakrzepie gałęzi żyły centralnej siatkówki BRVO Leczenie preparatami anty VEGF Avastin i Lucentis w obrzęku płamki w zakrzepie żyły centralnej siatkówki CRVO	Avastin, Triamcinolon, w CRVO (off label) Laseroterapia w BRVO	On label – Ozurdex - porównywalny z off label Triamcinolonem Uzasadnienie wyn ki GENEVA, wyn ki SCORE Lucentis on label (CRUISE i BRAVO) większa ilość iniekcji, większa ilość potencjalnych powikłań, większe koszty	on label Laseroterapia typu grid w zakrzepie g. żyły centralnej siatkówki w ostrości wzroku powyżej 0,1 (BVOS) Iniekcja ran bizumabu w obrzęku płamki w CRVO i BRVO (BRAVO i CRUISE) Ozurdex – GENEVA Off label Triamcinolon 4 mg w CRVO; w BRVO brak różnic pomiędzy grupami leczone Triamcinolonem a laser grid (SCORE) Avastin – poprawa w BRVO; brak poprawy w CRVO (Prager 2009) – małe badanie bez randomizacji

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla terapii obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki wnioskodawca wybrał przebieg naturalny choroby oraz ranibizumab. Ranibizumab jest lekiem zarejestrowanym w Polsce do stosowania w/w problemie zdrowotnym. Wybór wnioskodawcy jest zgodny z zaleceniami wytycznych europejskich ekspertów w zakresie leczenia RVO.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Obserwacja	Obecna praktyka	Wybór zasadny z uwagi na brak złotego standardu dot. postępowania w RVO
Lucentis (ranibizumab)	Obecna praktyka oraz rejestracja w leczeniu RVO, a także rekomendacja w wytycznych brytyjskich	Wybór zasadny lek stosowany w RVO

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Ozurdexu w leczeniu RVO, w porównaniu z dowolnym komparatorem, również nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;
- wyszukiwanie materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w zakresie terapii obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki.

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja
- jednostka chorobowa,

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia była dwuetapowa, pierwsza część objęła deksametazon, bez ograniczenia na populację lub rodzaj badania (objęła zatem wszystkie potencjalne publikacje wtórne i pierwotne); druga część służyła wyszukiwaniu dodatkowych danych celem porównania pośredniego – objęła ona porównanie z różnymi komparatorami, tu wprowadzono dodatkowe ograniczenie na rodzaj badania.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory) a także kryteria selekcji stanowią w opinii Agencji odpowiednio czułą strategię wyszukiwania.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 9 listopada 2012 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.



## 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Pacjenci z pogorszeniem ostrości widzenia wynikającym z obrzęku płamki spowodowanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki, którzy nie kwalifikują się do fotokoagulacji laserowej	Zdrowi ochotnicy oraz pacjenci kwalifikujący się do fotokoagulacji laserowej	Kryterium włączenia dotyczące populacji nie pokrywa się literalnie ze wskazaniami zamieszczonymi w ChPL Ozurdex oraz [REDACTED]. Populacja włączona stanowi zawężenie o osoby niekwalifikujące się do zabiegu fotokoagulacji laserowej w stosunku do ChPL i [REDACTED].
<b>Interwencja</b>	Deksametazon (700 µg) w postaci implantu doszkliskowego Ozurdex	Deksametazon w innej dawce niż 700 µg lub innej postaci niż implant doszkliskowy	Interwencja pokrywa się z zapisami ChPL i [REDACTED]
<b>Komparatory</b>	Placebo oraz Lucentis (ranibizumab) 500 µg w iniekcji doszkliskowej	ranibizumab w innej dawce niż 500 µg lub innej postaci niż iniekcja doszkliskowa	Komparator zgodny z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia
<b>Punkty końcowe</b>	1. poprawa ostrości widzenia w porównaniu z początkową BCVA, 2. zmiana grubości centralnej części siatkówki, 3. bezpieczeństwo stosowania, 4. jakość życia związana ze zdrowiem	Badania, w których oceniano jedynie właściwości farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne, a także wyniki miar laboratoryjnych.	Punkty końcowe zalecane przez FDA.
<b>Typ badań</b>	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją	Badania retrospektywne, nierandomizowane, opisy przypadków	Poprawne typy badań.

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące deksametazon z iniekcją pozorowaną (GENEVA) i 3 badania porównujące ranibizumab z iniekcją pozorowaną (CRUISE, BRAVO, ROCC).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
GENEVA [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BRAVO [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CRUISE</b></p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>ROCC</b></p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Wnioskodawca nie potrafił wskazać, jaki typ hipotezy testowany był w przedstawionych badaniach RCT. Nie jest, zatem jasne, na jakiej podstawie wysnuto wnioski o wyższości wnioskowanej terapii nad komparatorami.



Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie			
	GENEVA	BRAVO	CRUISE	ROCC
[REDACTED]	+			
[REDACTED]		+	+	
[REDACTED]	+			
[REDACTED]	+			
[REDACTED]	+	+	+	
[REDACTED]	+	+	+	+
[REDACTED]	+	+	+	+
[REDACTED]		+	+	
[REDACTED]			+	
[REDACTED]				+
[REDACTED]				+

Tabela 12. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala literowa	Skala pomiaru ostrości wzroku na podstawie liczby liter odczytanych z tablicy ETDRS lub Snellena z odległości 4 metrów. Warunki prawidłowego stosowania skali są analogiczne do warunków wymaganych w skali Snellena. Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 100 i wyższa liczba oznacza lepszy wynik w skali literowej.	Skala zgodna z zaleceniami FDA do pomiaru ostrości widzenia.
Skala Snellena	Zasada Snellena, według której opracowane są testy przeznaczone do badania ostrości wzroku polega na tym, że aby dwa punkty mogły być postrzegane, jako odrębne, emanowane przez nie promienie światła muszą podrażnić dwa czopki przedzielone jednym niepobudzonym. Wynik badania podaje się zgodnie ze wzorem $V(\text{ostrość widzenia}) = d(\text{odległość od tablicy})/D(\text{odległość, z której element powinien być rozpoznany})$ . Pomiar powinien być przeprowadzony przy równomiernym oświetleniu tablicy w pomieszczeniu, w którym nie znajdują się źródła ostrego światła.	Skala powszechnie stosowana w Polsce i na świecie.

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Tabela 13 zawiera omówienie metodyki badań w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań.

Populacja uwzględniona w badaniu GENEVA różni się nieznacznie od populacji, jaka będzie spełniała warunki włączenia [REDACTED]. Do badania klinicznego włączani byli pacjenci, u których obrzęk plamki został stwierdzony nie wcześniej niż 6 tygodni i nie później niż 9 miesięcy w przypadku CRVO i nie wcześniej niż 6 tygodni i nie później niż 12 miesięcy w przypadku BRVO. [REDACTED] kryteria włączenia sprecyzowane są, jako: obrzęk plamki stwierdzony nie wcześniej niż 3 miesiące i nie później niż 9 miesięcy w przypadku CRVO oraz nie wcześniej niż 3 miesiąc i nie później niż 12 miesięcy w przypadku BRVO. Oznacza to, że do badania byli włączani pacjenci z krócej trwającym obrzękiem plamki w porównaniu do pacjentów, którzy potencjalnie będą włączani [REDACTED], czyli m.in. tacy, u których obrzęk może ustąpić samoistnie.

Tabela 13. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT dot. deksametazonu)

ID badania	Klasyf. AOTM; JADAD	Randomizacja; opis randomizacji	Zaslepienie; opis zaslepienia	Liczebność grup	Czy liczebność grup była uzasadniona; Czy grupy były porównywalne	Typ analiz (oceniaina populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (DEX vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezy ilościowe (metaanaliza). Heterogeniczność wyników analizowanych badań oceniano statystyką I. W przypadku stwierdzenia dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych.

Ograniczenia opisane w analizie wnioskodawcy:

[Redacted content]

W analizie wnioskodawcy przedstawiono nieopublikowane wyniki badań dostarczone przez firmę Allergan. Wnioskodawca nie przedstawił pełnych wyników badań, a jedynie wybiórcze wyniki nieopublikowanych obliczeń, których weryfikacja jest niemożliwa. W związku z powyższym wyniki badań dotyczące:

[Redacted content] nie zostały przedstawione w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

W tabeli 10 na stronie 57 analizy klinicznej wystąpił błąd wartości p (dzień 180.) w porównaniu z tabelą 9 oraz wynikami badania GENEVA.

Wg wnioskodawcy populacja dla preparatu Ozurdex ogranicza się do populacji, która nie kwalifikuje się do terapii fotokoagulacją laserową. Populacja badań GENEVA obejmowała populację szerszą niż wnioskowana, w szczególności znajdowali się w niej pacjenci lepiej rokujący niż populacja docelowa, co może zaważyć skuteczność Ozurdexu w porównaniu z placebo.

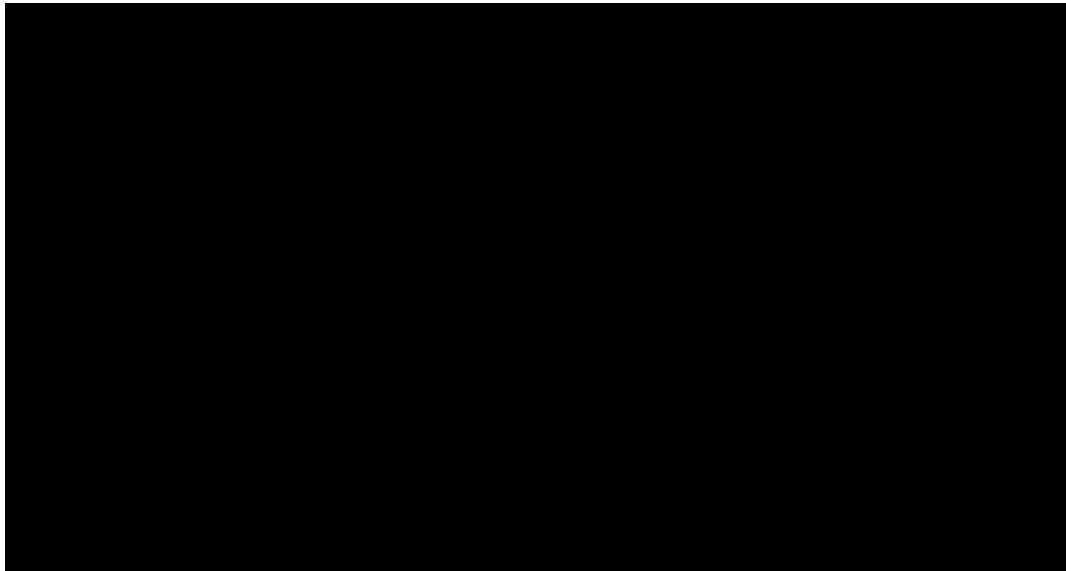
### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### 3.3.2.1. Porównanie z placebo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

		A			B
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego Ozurdex, najczęściej (bardzo często) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów, którzy otrzymali produkt Ozurdex, były zwiększone ciśnienie śródgałkowe (24,0%) i wylew spojówkowy (14,7%). Do często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono: bóle głowy, nadciśnienie oczne, odłączenie ciała szklistego, zaćmę podtorebkową, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia widzenia, zmętnienie ciała szklistego, ból oka, fotopsję, obrzęk spojówek, obecność komórek w komorze przedniej, przekrwienie spojówek. Jako niezbyt często zgłaszane działanie niepożądane sklasyfikowana przedarcie siatkówki i zaczerwienienie komory przedniej.

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

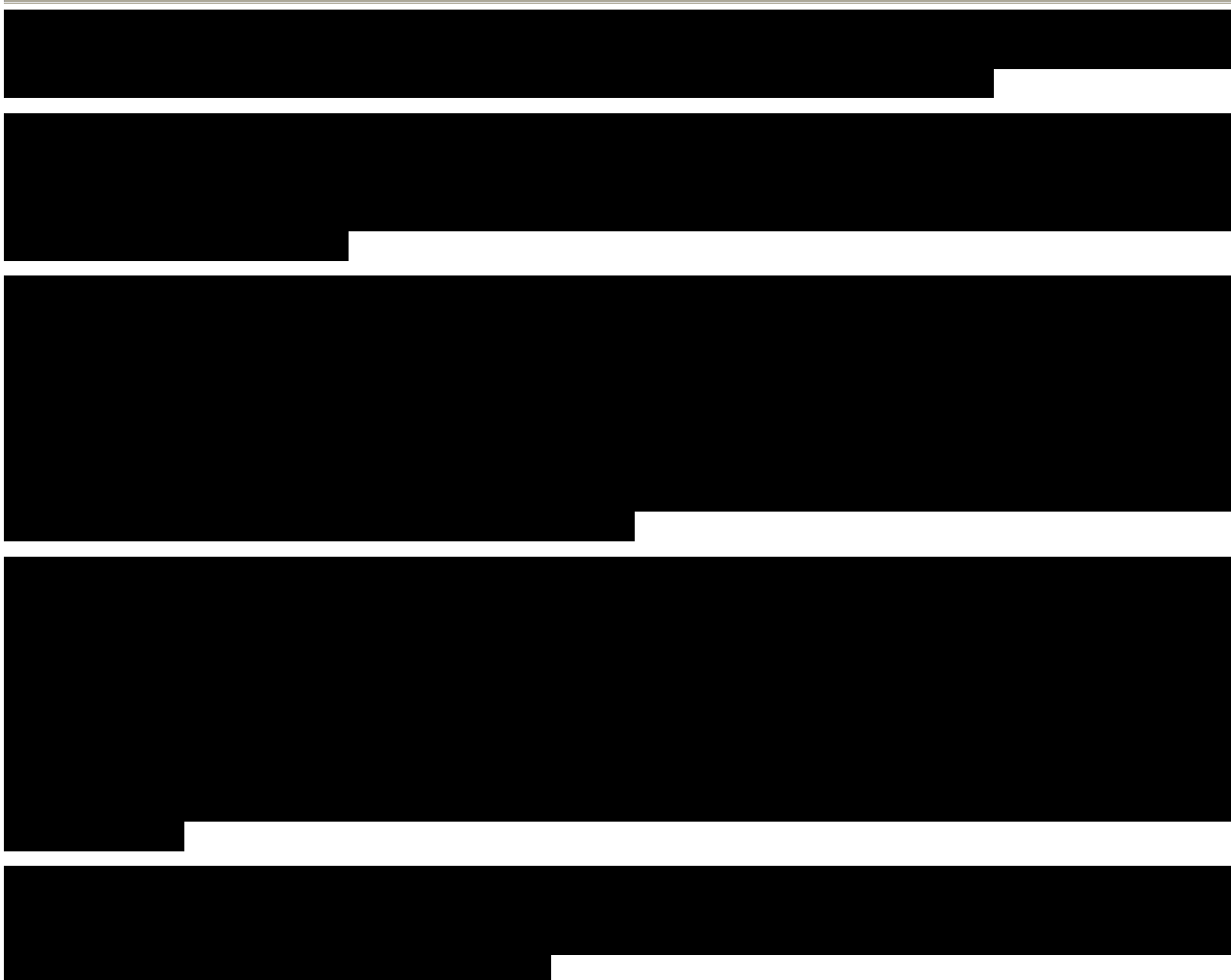
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W trakcie przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa preparatu Ozurdex na stronie FDA dotyczące działań niepożądanych:

1. Ryzyko przemieszczenia implantu do przedniej komory – dotyczy pacjentów, u których tylna torebka soczewki jest usunięta lub przerwana. (FDA 02.2012)
2. Zidentyfikowano działania niepożądane w trakcie stosowania preparatu Ozurdex po wprowadzeniu leku do obrotu: dyslokacja implantu, zapalenie wnętrza gałki ocznej. Ponieważ działania te były raportowane dobrowolnie z populacji o nieznanym liczebności, nie można oszacować ich częstości. (FDA 08.2012)

Odnalezione komunikaty są tożsame z komunikatami odnalezionymi przez wnioskodawcę.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy klinicznej na podstawie jedyne go dostępnego badania RCT, badania GENEVA, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego literatury. Opublikowane zostały jedynie wyniki badania dla populacji całkowitej, wszelkie dane dotyczące populacji z CRVO i BRVO pochodzą z materiałów firmy Allergan, które nie zostały udostępnione. Wykonano również porównanie pośrednie z ranibizumabem poprzez placebo, weryfikacja tego porównania była niemożliwa ze względu na brak opublikowanych wyników badań – dostępne były wyłącznie dane udostępnione wykonawcy analizy przez firmę Allergan.

Wg wnioskodawcy populacja dla preparatu Ozurdex ogranicza się do populacji, która nie kwalifikuje się do terapii fotokoagulacją laserową. Populacja badań GENEVA obejmowała populację szerszą niż

wnioskowana, w szczególności znajdowali się w niej pacjenci lepiej rokujący niż populacja docelowa, co może zaważyć skuteczność Ozurdexu w porównaniu z placebo.

Analiza wyników z badania GENEVA, dotyczących skuteczności preparatu Ozurdex w populacji chorych z RVO podczas 6-miesięcznej obserwacji, wskazuje na:



#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania ekonomiczne dotyczące przedmiotowego wskazania, dwa z nich opublikowane były w formie abstraktu konferencyjnego. Wydaje się, że wszystkie badania bazowały na modelu przedstawionym przez wnioskodawcę. Na podstawie badań (Tabela 18) można stwierdzić, że deksametazon podawany w postaci doszklistego implantu w porównaniu z obserwacją jest terapią kosztowo-efektywną w leczeniu obrzęku płamki w następstwie RVO (i wybranych subpopulacji).

Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Kowalski, 2012  Brak uwzględnienia w analizie wnioskodawcy	Włochy	Leczenie obrzęku płamki w następstwie RVO preparatem Ozurdex w postaci implantu doszklistego w porównaniu z leczeniem pozorowanym	Analiza użyteczności kosztów z użyciem modelu Markowa. Analiza przeprowadzona dla NICE zaadoptowana do włoskich warunków. Źródło danych o skuteczności: badania GENEVA.	ICUR w analizie podstawowej wyniósł 31 148 €/QALY. W analizie wrażliwości wyniki ICUR pozostawały poniżej 45 tys. €/QALY. Przeprowadzona analiza sugeruje, że deksametazon w postaci implantu doszklistego w porównaniu z obserwacją jest kosztowo-efektywny u pacjentów z obrzękiem płamki w następstwie RVO.
Kowalski, 2011 Na podstawie doniesienia konferencyjnego	USA	Leczenie obrzęku płamki w następstwie BRVO lub CRVO preparatem Ozurdex w postaci implantu doszklistego w porównaniu z leczeniem pozorowanym	Analiza użyteczności kosztów z użyciem modelu Markowa. Źródło danych o skuteczności: badania GENEVA.	ICUR w analizie podstawowej wyniósł 23 416 \$/QALY oraz 20 597 \$/QALY dla pacjentów z odpowiednio BRVO i CRVO. Przeprowadzona PSA wykazała, że ICUR był poniżej progu 50 000 \$/QALY w 87% i 92% dla symulacji odpowiednio BRVO i CRVO. Przeprowadzona analiza sugeruje, że deksametazon w postaci implantu doszklistego w porównaniu z obserwacją jest kosztowo-efektywny u pacjentów z obrzękiem płamki w następstwie BRVO lub CRVO.
Hayward, 2011 Na podstawie	Wielka Brytania	Leczenie obrzęku płamki w następstwie	Analiza użyteczności kosztów.	Przeprowadzona analiza sugeruje, że deksametazon w postaci implantu

## Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

doniesienia konferencyjnego		CRVO oraz dla pacjentów z BRVO z krwotokiem do płamki (MH) lub po niepowodzeniu terapii laserem (PL) preparatem Ozurdex w postaci implantu doszklistego w porównaniu z obserwacją	Źródło danych o skuteczności: badania GENEVA.	doszklistego w porównaniu z obserwacją jest kosztowo-efektywny – wartości ICUR wynosiły: 16 522, 17 741 i 6 361 £/QALY dla pacjentów z CRVO, BRVO-MH oraz BRVO-PL. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wykazała, że czynnikiem decydującym o efektywności kosztowej był odsetek pacjentów dotkniętych chorobą z wyjściowym gorzej widzącym okiem. PSA wykazała, że dla proggu efektywności wynoszącego 30 000 £/QALY Ozurdex był kosztowo-efektywny w 85,2% symulacji dla CRVO, 821% symulacji dla BRVO-MH i 98,2% symulacji dla BRVO-PL.
-----------------------------	--	---	---	---

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania deksametazonu w postaci implantu doszklistego (Ozurdex) w porównaniu z leczeniem zachowawczym (obserwacji) u pacjentów z obrzękiem płamki żółtej w przebiegu zakrzepu żyły siatkówki (RVO).

Dodatkowo wnioskodawca mając na uwadze wyniki analizy efektywności klinicznej wskazujące na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu i ranibizumabu w iniekcji doszklistej, przedstawił analizę minimalizacji kosztów leczenia dla tych substancji.

**Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa, w którym wykorzystano dostępne dane z badań klinicznych (badanie GENEVA), jak również szacunki ekspertów klinicznych. Analizę przedstawiono dla całej populacji z RVO, a także dla subpopulacji pacjentów z:

- [REDACTED]

Wnioskodawca uargumentował wybór tych subpopulacji, podkreślając ich szczególną istotność kliniczną.

Dodatkowo, dla porównania z ranibizumabem wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w populacji pacjentów [REDACTED]

**Porównywane interwencje**

Deksametazon (Ozurdex) porównywano z leczeniem zachowawczym (obserwacją), w związku z brakiem „złotego standardu” w leczeniu obrzęku płamki spowodowanym RVO.

Dodatkowo porównano pośrednio deksametazon z ranibizumabem. Ranibizumab jest wprawdzie zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu, ale nie jest w nim obecnie refundowany (niemniej jednak podawany jest w ramach JGP B02. „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała mono-klonalnego anty-VEGF”).

**Perspektywa**

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Analiza z perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i świadczeniobiorcy różniła się od analizy z perspektywy płatnika publicznego jedynie kosztem leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych. W związku z powyższym oraz faktem, że w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszy leków i

koszty podania, analizę tę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

### Horyzont czasowy

W analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont analizy.

W dodatkowej analizie minimalizacji kosztów [REDACTED]

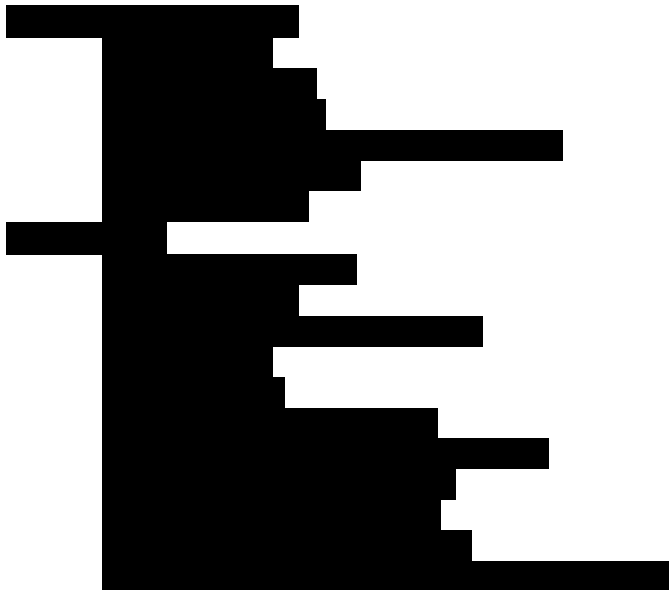
### Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

### Koszty

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]

### Model

Wnioskodawca załączył do analizy ekonomicznej kalkulatory w postaci pliku Excel, w których możliwe było przeprowadzenie wszystkich obliczeń.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w oparciu o model ekonomiczny (model Markowa), w którym wykorzystano dostępne dane z badań klinicznych (badanie GENEVA), jak również szacunki ekspertów klinicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W modelu uwzględniono liczne parametry, przede wszystkim na podstawie badania GENEVA (patrz: Tabela 19). Wnioskodawca przedstawił także rozbudowaną analizę wrażliwości – jedno- i wielokierunkową, a także probabilistyczną. W analizie jednokierunkowej wszystkie wprowadzone dane zostały niezależnie zróżnicowane w prawdopodobnym zakresie określonym przez:

- 95% przedział ufności wokół oszacowanej liczby,
- racjonalny zakres wartości, w którym brak jest niepewności próbkowania (jak stopa dyskontowa zastosowana w przypadku kosztów i efektów zdrowotnych),
- minimalne i maksymalne wartości szacowane w oparciu o dane katalogowe i piśmiennictwo (koszty związane z utratą wzroku).
- dla parametrów, dla których miara niepewności nie była dostępna, zakres określono jako  $\pm 25\%$  szacowanej zmiennej.

Analizę wielokierunkową przedstawiono, jako minimalny i maksymalny scenariusz, w których kluczowe parametry odpowiadały skrajnym wartościom testowanym w jednokierunkowej analizie wrażliwości. W probabilistycznej analizie wrażliwości wybranym parametrom przypisano rozkłady i przeprowadzono 10 000 symulacji Monte Carlo.



Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Z opisu przedstawionego przez wnioskodawcę wynika, że wejściowa charakterystyka populacji włączonych do modelu obejmuje chorych czasem trwania ME [REDACTED] kwalifikowani są pacjenci, u których obrzęk płamki stwierdzony został nie wcześniej niż 3 miesiące i nie później niż 9/12 miesięcy dla pacjentów z CRVO/BRVO. Włączano, zatem do modelu pacjentów, u których choroba mogła ustąpić samoistnie. Nie odniesiono się także [REDACTED], zgodnie, z którym wyłączani są pacjenci z niedokrwiennym obrzękiem płamki.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W analizie klinicznej wykazano przewagę deksametazonu nad terapią pozorowaną oraz w ramach porównania pośredniego uznano porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i ranibizumabu. Niemniej jednak nie wszystkie dane były opublikowane i możliwe do weryfikacji (patrz: 3. Ocena analizy klinicznej).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Oszacowania dotyczące prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowia oparto o dane z poziomu pacjenta w badaniach GENEVA, które nie zostały opublikowane i nie była możliwa ich weryfikacja.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Dostarczony model został wykonany przez zagranicznych autorów, wnioskodawca dostosował go jednak do polskich warunków. Model elektroniczny składa się z 24 arkuszy obliczeniowych, analitycy Agencji walidowali go, losowo sprawdzając część komórek w modelu elektronicznym w zakresie wpisanych formuł i poprawności przyjętych równań. Ponadto:

- sprawdzono zmiany wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu i uzyskano oczekiwane wartości ICUR,
- sprawdzono zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy – nie stwierdzono rozbieżności, oprócz wartości z tablic życia wykorzystanych w kalkulatorze do wyznaczenia ryzyka zgonu w populacji (w kalkulatorze opisano zamieszczone dane, jako „Irish Life Tables”, zaś w tekście analizy ekonomicznej na str. 30 określono źródło danych, jako GUS, przy czym nie podano dokładnie adresu strony internetowej ani nazwy raportu; pomimo uwag Agencji nie została zmieniona opisana rozbieżność, choć w piśmie wnioskodawca przekonuje, że dane są dla populacji polskiej. Odnalezione przez analityków Agencji dane GUS różnią się jednak nieco od tych przedstawionych przez wnioskodawcę),

Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

- sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym – nie zidentyfikowano niezgodności w tym zakresie,
- sprawdzono zgodność wartości wejściowych i założeń dotyczące efektów klinicznych i użyteczności z deklarowanymi źródłami – tak jak w przypadku analizy klinicznej, nie było możliwości weryfikacji części danych (w szczególności dotyczące prawdopodobieństwa przejścia), gdyż nie były one publikowane i nie zostały dostarczone do Agencji.

Oprócz ograniczeń wymienionych przez wnioskodawcę (patrz: 4.2 Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy), analitycy Agencji zauważyli, że wejściowa charakterystyka populacji włączonej do modelu obejmuje chorych z czasem trwania

kwalifikowani są pacjenci, u których obrzęk płamki stwierdzony został nie wcześniej niż 3 miesiące i nie później niż 9/12 miesięcy dla pacjentów z CRVO/BRVO. Włączano, zatem do modelu pacjentów, u których choroba mogła ustąpić samoistnie. Zgodnie z powyższym scenariuszem przedstawione przez wnioskodawcę dla populacji CRVO/BRVO z czasem trwania obrzęku poniżej 90 dni nie stanowią dla decydentów istotnej informacji. Scenariusze dla populacji

. Wnioskodawca nie odniósł się ponadto , zgodnie, z którym wyłączani są pacjenci z niedokrwiennym obrzękiem płamki.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której szczegółowo uzasadnił wybór i zakres zmienianych parametrów, wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której parametrom przypisano rozkłady i przeprowadzono 10 000 symulacji Monte Carlo.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych wyrażonych QALY dla porównania deksametazonu z leczeniem zachowawczym w dożywotnim horyzoncie czasowym

Populacja	deksametazon	leczenie zachowawcze	Różnica
[Redacted]			



Tabela 22. Zestawienie kosztów (zł) dla porównania deksametazonu z leczeniem zachowawczym w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria	Koszt					Koszt całkowity	
	1	2	3	4	5	6	7
<b>Perspektywa NFZ</b>							
1	2	3	4	5	6	7	8
2	2	3	4	5	6	7	8
3	2	3	4	5	6	7	8
4	2	3	4	5	6	7	8
5	2	3	4	5	6	7	8
6	2	3	4	5	6	7	8
7	2	3	4	5	6	7	8
8	2	3	4	5	6	7	8
9	2	3	4	5	6	7	8
<b>Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta</b>							
1	2	3	4	5	6	7	8
2	2	3	4	5	6	7	8
3	2	3	4	5	6	7	8
4	2	3	4	5	6	7	8
5	2	3	4	5	6	7	8
6	2	3	4	5	6	7	8
7	2	3	4	5	6	7	8
8	2	3	4	5	6	7	8
9	2	3	4	5	6	7	8

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Populacja	ICUR [zł/QALYG]	
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
1	2	3
2	2	3
3	2	3
4	2	3
5	2	3
6	2	3
7	2	3
8	2	3
9	2	3

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy progowej

Populacja	Cena zbytu netto [zł]	
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
1	2	3
2	2	3
3	2	3



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza jednokierunkowa

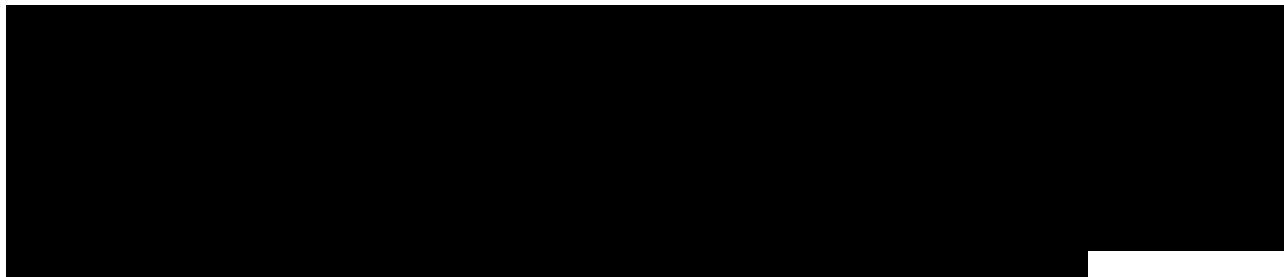


Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]			Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]		

Analiza wielokierunkowa – scenariusz minimalny i maksymalny

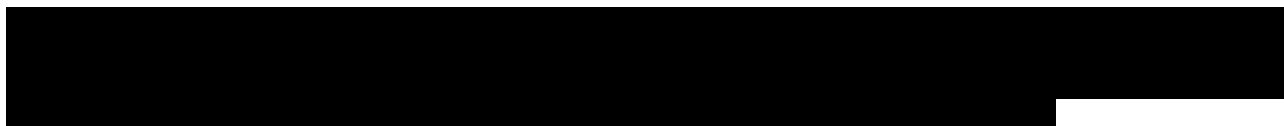


Tabela 26. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusz minimalny i maksymalny

Populacja	ICUR [zł/QALYG]	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny

Probabilistyczna analiza wrażliwości





Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED]. Z analizy wielokierunkowej w formie scenariusza maksymalnego i minimalnego wynika, że [REDACTED]

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że [REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).

Wpływ na wydatki wyznaczono, jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego zakładającego brak finansowania z budżetu NFZ produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego po wprowadzeniu finansowania przedmiotowego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populacje docelową w analizie stanowią pacjenci z obrzękiem płamki żółtej (ME) w przebiegu CRVO lub BRVO. Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono na podstawie badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy, opinii ekspertów klinicznych oraz krajowego konsultanta w dziedzinie okulistyki.

W analizie założono że do programu będą włączani tylko [REDACTED]

[REDACTED] Ustalona na podstawie badania epidemiologicznego (Klein 2000) roczna zapadalności wynosi dla BRVO 0,120% (95%CI: 0,093%; 0,147%), natomiast dla CRVO 0,033% (95%CI: 0,020%; 0,053%). [REDACTED]

[REDACTED]. W przebiegu RVO nie zawsze występuje obrzęk płamki (ME). Oszacowana na podstawie badania epidemiologicznego (Klein R 2000) liczba pacjentów z ME w przebiegu BRVO [REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny przedstawił również wyniki BIA dla skrajnych wariantów liczebności populacji. [REDACTED]

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ). [REDACTED]

#### Horyzont czasowy





Dane kosztowe w modelu oparto na wycenie punktów rozliczeniowych opartych na kontraktach z NFZ w 2012 roku.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej
Czy horyzont czasowy analizy wynosi, co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	W założonym w analizie 4 letnim horyzoncie czasowym może nastąpić stabilizacja rynku. Wynikać ona będzie z stabilnej liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Ceny poszczególnych leków i procedur oparto na wycenie punktów rozliczeniowych z kontraktów z NFZ w 2012 roku.
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?	?	NFZ nie posiada informacji na temat liczebności populacji zgodnej z populacją [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztowe
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie	Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	Nie stwierdzono

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[Redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	Brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[Redacted]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza aktualnego.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (tys. zł)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano [Redacted]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza nowego.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (tys. zł)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na [REDACTED].

Poniższa tabela przedstawia, otrzymane w analizie wnioskodawcy, wyniki inkrementalnej analizy wpływu na budżet (różnica pomiędzy kosztem generowanym realizacją scenariusza aktualnego a kosztem generowanym realizacją scenariusza nowego).

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy (tys. zł)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Ozurdex w ramach programu leczenia obrzęku płamki żółtej należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem pacjentów.

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne (tys. zł)

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Wariant minimalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant maksymalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszu bez refundacji Ozurdexu dla minimalnego wariantu populacji [REDACTED].

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszu bez refundacji Ozurdexu dla maksymalnego wariantu populacji ([REDACTED]).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.



#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku Ozurdex [REDACTED] na budżet płatnika publicznego (NFZ).

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ), [REDACTED]

W scenariuszu aktualnym uwzględniono koszty obserwacji i monitorowania chorych. W scenariuszu nowym uwzględniono koszty: zakupu oraz podania preparatu Ozurdex, leczenia działań niepożądanych, leczenia powikłań obrzęku płamki żółtej (w tym zaćmy) oraz monitorowania leczenia. Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej, której przypisano zużycie zasobów zdefiniowanych kategoriami kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy. Wyniki analizy przedstawiono dla trzech scenariuszy: [REDACTED]

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

#### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę




## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania deksametazonu w obrzęku płamki spowodowanym przez CRVO lub BRVO, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto wszystkie rekomendacje, opublikowane w j. polskim lub angielskim.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 35. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
The Royal College of Ophthalmologists, Wie ka Brytania, 2010	Leczenie RVO	Przegląd baz danych (od stycznia 2002 do 15 lutego 2010): PubMed, NHS Evidence, Medline, EMBASE, CINAHL, AMED, BNI, PsycINFO; Sprecyzowano kryteria włączenia; Oceniano włączone dowody naukowe [A – najlepszy, D – najgorszy]	CRVO: przesłanki do stosowania doszklistego deksametazonu w leczeniu obrzęku płamki są podobne do IVTA, choć wykazano, że deksametazon jest bardziej skutecznym kortykosteroidem niż IVTA, a także może redukować przepuszczalność naczyń żylnych siatkówki i blokować ekspresję genu VRGF i jego szlak metaboliczny. Niemniej jednak deksametazon podawany w implancie doszklistym w swojej wolnej formie ma krótki czas półtrwania, co ogranicza jego kliniczną użyteczność jako zawiesina do wstrzyknięcia. [siła dowodu: A] BRVO: w programie badania GENEVA, OZURDEX oraz alternatywna dawka deksametazonu w implancie (0,35 mg) porównano z zastrzykiem pozorowanym („sham injection”) u pacjentów z CRVO i BRVO w dwóch równoległych wielocentrowych badaniach. Ponowne leczenie możliwe było po sześciu miesiącach po pierwszym zastrzyku prze wcześniej sprecyzowanych kryteriach. W pierwszym badaniu nie doszło do osiągnięcia założonego pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. odsetka oczu z poprawą 15-literową. Oba badania analizowane razem wykazały osiągnięcie tego punktu. Odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy od leczenia pozorowanego w ostrości wzroku w najlepszej korekcji w dniach od 30 do 90 z największym efektem w dniu 60. Analizy dla subpopulacji z BRVO i CRVO wykazały, że lepsze efekty odnotowano dla pierwszej wymienionej subpopulacji.(...) Bazując na ww. programie OZURDEX uzyskał akceptację przez FDA i Unię Europejską i jest zarejestrowany w Wielkiej Brytanii w leczeniu dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki występującej w wyniku BRVO lub CRVO. [siła dowodu: A]
Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011	Leczenie RVO	Rekomendacja wydana na podstawie konsensusu ekspertów	BRVO: W pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklistego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. Leczenie fotokoagulacją laserową stanowi alternatywę dla iniekcji doszklistych w przypadku braku odpowiedzi na pierwszą linię leczenia. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem. CRVO: W pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklistego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne

## Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NICE (Anglia, Walia), lipiec 2011 NICE TA229</b>	Deksametazon w implantach doszklitych w leczeniu obrzęku płamki wywołanego RVO	<p><b>Zalecenia:</b> Deksametazon w postaci implantu doszklitego jest zalecany jako opcja w leczeniu obrzęku płamki wywołanego CRVO.</p> <p>Deksametazon w postaci implantu doszklitego jest zalecany jako opcja w leczeniu obrzęku płamki wywołanego BRVO, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fotokoagulacja laserem nie była korzystna lub</li> <li>- fotokoagulacja laserem nie jest uważana za odpowiednią ze względu na rozmiar krwotoku do siatkówki</li> </ul> <p>Osoby, które obecnie otrzymują deksametazon w postaci implantu doszklitego w leczeniu obrzęku płamki wywołanego BRVO, które nie spełniają powyższych kryteriów powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia do momentu aż ich lekarze uznają za odpowiednie zakończenie leczenia.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>
<b>CADTH - CDEC (Kanada), luty 2012</b>	Deksametazon w implantach doszklitych we wskazaniu: obrzęk płamki wywołany CRVO	<p><b>Zalecenia:</b> CDEC nie zaleca wprowadzenia na wykaz deksametazonu w implantach doszklitych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Bazując na danych z dwóch zaślepionych RCT odsetek pacjentów z obrzękiem płamki z powodu CRVO, który uzyskał przynajmniej 15-literową poprawę ostrości wzroku był istotnie statystycznie wyższy dla deksametazonu w implantach doszklitych w porównaniu z leczeniem pozorowanym („sham treatment”) w dniach 30 i 60, ale nie w dniach 90 i 180.</p> <p>Biorąc pod uwagę niepewność związaną z czasem trwania efektu leczenia, komitet zauważa znaczną niepewność wokół efektywności kosztowej deksametazonu w implantach doszklitych w porównaniu z placebo.</p>
<b>NHS North East Advisory Group (Anglia) październik 2010</b>	Deksametazon w implantach doszklitych w leczeniu obrzęku płamki wywołanego RVO	<p><b>Zalecenia:</b> Ozurdex jest zalecany tylko do użycia w ramach NHS North East w leczeniu obrzęku płamki w przypadkach CRVO bez niedokrwienia.</p> <p>Leczenie CRVO bez niedokrwienia lekiem Ozurdex powinno przebiegać zgodnie z wytycznymi Royal College Ophthalmologists (wrzesień 2010).</p> <p>Ozurdex nie jest rekomendowany w żadnym przypadku niedokrwionego CRVO ani w BRVO.</p> <p>Indywidualni pacjenci w wyjątkowych sytuacjach mogą być odpowiedni do terapii. Takie przypadki muszą być jednak skierowane do lokalnych indywidualnych mechanizmów refundacyjnych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dowody naukowe dla CRVO i BRVO były rozpatrywane oddzielnie. Grupę zaniepokoił brak wiarygodnego długoterminowego doświadczenia dawkowaniu Ozurdexu i ryzyku temu towarzyszącemu. Grupa zauważyła, że korzyści leczenia są większe w przypadku CRVO niż BRVO. Grupa rozważyła, że dowody dla korzyści w zidentyfikowanych subgroupach pacjentów z BRVO nie jest wystarczająco silne, żeby wesprzeć pozytywną rekomendację.</p> <p>Ozurdex jest kosztownym produktem leczniczym, ze średnim rocznym kosztem wraz z kosztami administracji około £3 000 na jednego pacjenta. Nie jest jasne, ile razy należy podać produkt leczniczy w celu wyleczenia epizodu, pomimo że jedno z oszacowań wskazuje do 6.</p>
<b>SMC (Szkocja) listopad 2010 SMC No. (652/10)</b>	Deksametazon 700 µg implant doszklity (Ozurdex)	<p><b>Zalecenia:</b> Nie rekomenduje się stosowania deksametazonu w implantach doszklitych w ramach szkockiego NHS. Dotyczy to wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki po BRVO albo CRVO.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W dwóch badaniach III fazy deksametazon 700 µg w implantach doszklitych wykazał przewagę nad leczeniem pozorowanym w dniu 90 dla odsetka pacjentów z najlepszą 15-literową poprawą ostrości wzroku. Długoterminowa efektywność leczenia nie jest pewna.</p> <p>Ogólnie wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco silnej klinicznej i ekonomicznej analizy, aby uzyskać akceptację SMC.</p> <p>Posiadacz licencji wyraził zamiar ponownego złożenia wniosku.</p>
<b>SMC (Szkocja) listopad 2011 SMC No. (652/10)</b>	Deksametazon 700 µg implant doszklity (Ozurdex)	<p><b>Zalecenia:</b> Nie rekomenduje się stosowania deksametazonu w implantach doszklitych w ramach szkockiego NHS. Dotyczy to wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki po BRVO albo CRVO.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W dwóch badaniach III fazy deksametazon 700 µg w implantach doszklitych wykazał przewagę nad leczeniem pozorowanym w dniu 90 dla odsetka pacjentów z najlepszą 15-literową poprawą ostrości wzroku. Długoterminowa efektywność leczenia nie jest pewna.</p> <p>Ogólnie wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco silnej klinicznej i ekonomicznej analizy, aby uzyskać akceptację SMC.</p> <p>Posiadacz licencji wyraził zamiar ponownego złożenia wniosku.</p>
<b>SMC (Szkocja) maj 2012 SMC No. (652/10)</b>	Deksametazon 700 µg implant doszklity (Ozurdex)	<p><b>Zalecenia:</b> Rekomenduje się stosowanie deksametazonu w implantach doszklitych w ramach szkockiego NHS z ograniczeniem. Wskazanie oceniane: leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki po BRVO a bo CRVO. Ograniczenie wskazane przez SMC: stosowanie u dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym (i) CRVO i (ii) u pacjentów z BRVO, którzy klinicznie nie nadają się do leczenia laserem, wraz z pacjentami z rozległym krwotokiem do siatkówki, którzy są po niepowodzeniu wyleczenia zabiegiem laserowym.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W dwóch badaniach III fazy deksametazon 700 µg w implantach doszklitych wykazał przewagę nad leczeniem pozorowanym w dniu 90 dla odsetka pacjentów z najlepszą 15-literową poprawą ostrości wzroku. Długoterminowa efektywność leczenia nie jest pewna.</p>
<b>HAS (Francja) listopad 2010</b>	Ozurdex 700 µg, implant doszklity	<p><b>Zalecenia:</b> Dopuszcza się wpisanie na listę leków refundowane ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne instytucje publiczne. Komisja Przejrzystości zamierza ocenić ponownie tę usługę medyczną w ciągu dwóch lat, w świetle wyników po rejestracji.</p> <p><b>Ograniczenie:</b> Komisja rekomenduje nadanie produktowi Ozurdex 700 µg statusu „leku w drodze wyjątku” (dopuszczonego warunkowo – przyp. aut.).</p> <p><b>Poziom refundacji:</b> 65%.</p>

Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

		<p><b>Dodatkowe wymogi:</b> Komisja Przejrzystości żąda dodatkowych danych średnio-i długoterminowych, w celu ponownej oceny produktu Ozurdex 700 µg, odnośnie do następujących punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyka chorych leczonych z niedrożnością żyły siatkówki z lub bez leczenia produktem Ozurdex</li> <li>• charakterystyka lekarzy (sposób wykonania, ewentualne szkolenie przez użyciem produktu)</li> <li>• sposób opiekowania się tymi pacjentami (warunki realizacji, prowadzone różne metody leczenia, liczby ponownie podejmowanych terapii oraz czas do podjęcia ponownie terapii),</li> <li>• zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem Ozurdex z częstością przerywanie i powodami</li> <li>• zmiany ostrości wzroku i jakość życia</li> </ul> <p>Czas kontroli pacjentów musi być uzasadniony wystarczający dla ponownej oceny Komisji Przejrzystości. Dane muszą być dostępne w momencie ponownej oceny produktu Ozurdex 700 µg.</p> <p>Jeżeli badania planowane lub w toku, w tym zgodne z europejskim Planem Zarządzania Ryzykiem, nie mogą udzielić odpowiedzi na wszystkie pytania postawione przez Komisję Przejrzystości, specyficzne badania powinny być wykonywane.</p>
<b>HAS (Francja) wrzesień 2012</b>	Ozurdex 700 µg, implant doszklisty	<p><b>Zalecenia:</b> Dopuszcza się wpisanie na listę leków refundowane ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne instytucje publiczne zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem (...).</p> <p><b>Poziom refundacji:</b> 65%.</p> <p><b>Dodatkowe wymogi:</b> Komisja wnioskuję, żeby u pacjentów leczonych produktem Ozurdex w nowym wskazaniu (w tej rekomendacji rozszerzono wskazanie produktu Ozurdex o drugą część wskazania rejestracyjnego, tj. stosowanie u dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się, jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej – przyp. aut.) dostarczono dane wymienione w poprzedniej rekomendacji (patrz powyżej).</p>

Większość rekomendacji wskazuje na zbyt krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu GENEVA oraz brak badań dotyczących długoterminowego stosowania Ozurdexu. Drugim aspektem poruszonym w rekomendacjach refundacyjnych jest wysoki koszt terapii (wraz z kosztami poza lekowymi). W związku z powyższymi rekomendacje dot. Ozurdexu zazwyczaj obejmują drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia fotokoagulacja laserową lub pacjentów, u których fotokoagulacja nie jest zalecana.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Ozurdex w RVO - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	The Royal College of Ophthalmologists 2010		+/-		Lek rekomendowany na równi z iniekcjami leków anti-VEGF, w RVO bez niedokrwienia
	Europa	Stanowisko ekspertów 2011	+			Lek rekomendowany na równi z iniekcjami leków anti-VEGF
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2011	+			Zalecany w CRVO. Zalecany w BRVO po nieudanej fotokoagulacji laserem lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia laserem
	Kanada	CADTH 2012			-	Dotyczy CRVO
	Anglia	NHS 2010		+/-		Rekomendowany w CRVO bez niedokrwienia. Nierekomendowany w BRVO ani w CRVO z niedokrwieniem
	Szkocja	SMC 2010			-	
	Szkocja	SMC 2011			-	
	Szkocja	SMC 2012		+/-		Wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu fotokoagulacji laserowej, lub po niepowodzeniu leczenia laserem.
	Francja	HAS 2010		+/-		Refundacja warunkowa na 2 lata
Francja	HAS 2012	+			Dotyczy BRVO i CRVO	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja	Poziom	Warunki refundacji	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
------	------------	--------	--------------------	---------------------------------------

	(tak, cena)	refundacji (%)	(ograniczenia)	
Austria	4666,12	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Belgia	nierefundowany			
Bułgaria	nierefundowany			
Cypr	nierefundowany			
<b>Czechy</b>	<b>3977,08</b>	<b>100%</b>	<b>refundacja warunkowa na 1 rok od 1 lipca 2012</b>	<b>nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka</b>
Dania	4419,00	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Estonia	nierefundowany			
Finlandia	4239,99	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Francja	4048,24	100%	brak	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Grecja	nierefundowany			
Hiszpania	4048,24	100%	brak	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Holandia	nierefundowany			
Irlandia	nierefundowany			
Islandia	nierefundowany			
Litwa	nierefundowany			
Luksemburg	nierefundowany			
Liechtenstein	nierefundowany			
Łotwa	nierefundowany			
Malta	nierefundowany			
Niemcy	4666,12	100%	brak	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Norwegia	4595,81	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Portugalia	nierefundowany			
Rumunia	nierefundowany			
<b>Słowacja</b>	<b>4210,29</b>	<b>100%</b>	<b>refundacja szpitalna</b>	<b>nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka</b>
Słowenia	4666,12	100%	brak	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Szwajcaria	4746,47	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Szwecja	4710,79	100%	refundacja szpitalna	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka
Węgry	nierefundowany			
Wielka Brytania	4601,95	100%	brak	nie ustalono instrumentu dzielenia ryzyka

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ozurdex jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 29, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. W Czechach finansowanie Ozurdexu jest ograniczone i wydano refundację warunkową na 1 rok. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (Czechy i Słowacja) (**w tabeli oznaczone czcionką pogrubioną**), a w 5 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% odpłatnością oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

**Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Ozurdexu w terapii obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
█	<p>Ozurdex (deksametazon) jest lekiem stosowanym w postaci implantu doszkliskowego. Jego skuteczność w leczeniu obrzęku płamki, wywołanego zakrzepem żyły środkowej siatkówki lub jej gałęzi (ang. skr. CRVO i BRVO), została potwierdzona w dwóch dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych – GENEVA, w których grupę porównawczą stanowili pacjenci bez aktywnego leczenia.</p> <p>Alternatywą dla leczenia za pomocą Ozurdexu jest zastosowanie iniekcji doszkliskowych preparatów anty-VEGF. W badaniach klinicznych CRUISE i BRAVO wykazano skuteczność leczenia obrzęku płamki w przebiegu CRVO i BRVO za pomocą ranibizumabu.</p> <p>Nie są mi znane wyniki badań, które by porównywały skuteczność leczenia tymi dwiema metodami i należy uznać, na podstawie wyników podanych powyżej badań, że skuteczność ta jest podobna.</p> <p>W chwili obecnej leczenie preparatem Ozurdex nie jest finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Moim zdaniem, istnieje pełne uzasadnienie, aby terapia obrzęku płamki za pomocą Ozurdexu, w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki, była finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Brak powodów</p>	<p>Terapia obrzęku płamki za pomocą Ozurdexu, w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki, jest jedyną, obok doszkliskowych iniekcji ran bizumabu, znaną, skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. Finansowanie tej terapii ze środków publicznych jest bardzo wskazane.</p>
█	<p>Implant deksametazonu jest zarejestrowanym produktem leczniczym w RVO. Jego skuteczności dowiedziono w wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych.</p>	<p>█ – obecnie na rynku są dwa zarejestrowane leki w omawianym w skazaniu. Istnieje też kilka innych opcji leczniczych, a koszt implantu jest wysoki. Częste są też powikłania. Trwa wieloośrodkowe randomizowane badanie, które określi porównawczo bezpieczeństwo i skuteczność Ozurdexu i Lucentisu. Także leki stosowane off-label (bewacizumab, triamcinolon) cechują się skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (choć dane są mniej wiarygodne, niż w przypadku leków zarejestrowanych). Ich koszt jest znacząco niższy. W krajach znacznie bogatszych niż Polska (np. w Wielkiej Brytanii) refundację Ozurdexu zarezerwowano dla osób, u których inne metody są nieskuteczne lub niemożliwe.</p>	<p>Finansowanie ze środków publicznych implantu deksametazonu należy raczej ograniczyć do pacjentów, u których tradycyjne leczenie nie było skuteczne. Podobne stanowisko zajęła National Institute for Health and Clinical Excellence w Wielkiej Brytanii</p>



Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	<p>Deksametazon jest jedynym z dwóch sterydów dostępnym w tej formie podawania, zarejestrowanym w Polsce do leczenia obrzęku płamki w przebiegu zakrzepu. Brak alternatywy w pakiecie refundowanych leków. Bezpieczny i mający zdecydowanie lepszą penetrację do oka i działanie niż leki doustne czy miejscowe, a mający mniej od nich działań niepożądanych. Ozurdex jest zdecydowanie rzadziej podawany niż ranibizumab (1 iniekcja na 6 miesięcy).</p>	<p>Brak powodów.</p>	<p>U pacjentów z CRVO (zakrzep żyły centralnej) jedyne leczenie umożliwiające osiągnięcie długotrwałego zmniejszenia obrzęku płamki i ewentualnego następczego przeprowadzenia we wskazanych przypadkach laseroterapii w tym czasie, bez ryzyka uszkodzenia płamki. Szansa na poprawę ostrości wzroku i stabilizację, w związku z tym w mojej opinii jak najbardziej wskazana jest refundacja.</p> <p>W przypadku BRVO wnioskowałabym podanie nawet przy lepszej ostrości wzroku przy współistniejącym obrzęku płamki z powodu wieku pacjentów (młodszy, aktywni zawodowo) i lepszego rokowania, co do poprawy ostrości wzroku. Warunek nie więcej niż 20/50 wydaje się sztucznym rozgraniczeniem, warto dać szansę na powrót do lepszej ostrości wzroku, choć można rozważyć zastosowanie Ozurdexu, jako leczenie drugiego rzutu po próbie nieskutecznej terapii miejscowej czy laserem.</p>
[REDAKTOWANE]	<p>Wyniki GENEVA –</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek zarejestrowany w w/w wskazaniu przez FDA i przez EMA</li> <li>2. Statystycznie znacząca i szybsza poprawa ostrości wzroku w dawce 700 i 350 µg deksametazonu niż iniekcja pozorowana</li> <li>3. Dobrze tolerowalny i większość pacjentów nie miała znaczących skoków ciśnienia wewnątrzgałkowego</li> <li>4. Jedna iniekcja na ½ roku w porównaniu do 3-6 w przypadku iniekcji triamcinolonu (off label)</li> <li>5. Bezwzględna ekonomiczna korzyść w stosunku do Lucentisu firmy Novartis (on label) – co najmniej 6 iniekcji w 6 miesięcznym okresie obserwacji - wyniki BRAVO i CRUISE – tym samym mniejsze ryzyko zakażenia gałki ocznej (mniej iniekcji – mniejsze ryzyko zakażenia)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wyniki badań randomizowanych preparatów „off –label” triamcinolonu – SCORE: obie grupy leczone triamcinolonem (dawka 1 mg i 4 mg) lepsze wyniki niż laser grid (standard care) - porównywalne do wyników GENEVA</li> <li>2. Porównywalny profil pow. kł. – wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego; większa częstość zaćmy w przypadku badania SCORE i BRAVO</li> </ol>	<p>Lek korzystniejszy pod względem potencjalnego profilu pow. kł. i (CRUISE, BRAVO) w stosunku do zarejestrowanego preparatu Lucentis firmy Novartis. Prawdopodobnie najlepszy lek zarejestrowany w w/w postaci zakrzepu na rynku z najmniejszym profilem pow. kł.; jednakże wyniki porównywalne do akceptowanej powszechnie i od wielu lat, a także potwierdzonej badaniami randomizowanymi (SCORE) terapii off label z użyciem 4 mg triamcinolonu – terapii znacznie tańszej. Moim zdaniem istnieją obszary okulistyki, znacznie bardziej wymagające dofinansowania niż drogie leczenie on label. Dotyczy to przede wszystkim preparatów anty VEGF, ale również i sterydów; podczas gdy istnieją preparaty off label, od wielu lat stosowane przez specjalistów; ich skuteczność potwierdzona jest badaniami randomizowanymi (CATT). W Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej leczenie off label w okulistyce to ok. 70% wszystkich iniekcji (dane AAO i ASRS – Amerykańska Akademia Okulistyki i Amerykańskie Towarzystwo Specjalistów Siatkówkowych) i większość towarzystw ubezpieczeniowych (kas chorych) w Niemczech akceptuje leczenie off label (Jestem lekarzem częściowo praktykującym w Niemczech). Nie stać [nas-przyp. autora] na leczenie on label zwłaszcza anty VEGF, podczas gdy istnieją badania randomizowane równie wartościowe w świetle EBM klasa I. (CATT, SCORE)</p>

Wszyscy eksperci wypowiedzieli się pozytywnie za na temat finansowania Ozurdexu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. Jako główny argument wskazano skuteczność Ozurdexu w leczeniu obrzęku płamki oraz możliwość stosowania iniekcji doszklistych rzadziej niż w przypadku ranibizumabu (6 miesięcy vs. 1 miesiąc). Wątpliwości jednego z ekspertów budzi wprowadzenie Ozurdexu do I linii leczenia ze względu na wysoką cenę terapii. Zdaniem eksperta Ozurdex powinien być zarezerwowany dla chorych, u których inne leczenie nie przyniosło efektów.

[REDAKTOWANE]. Ekspert wskazywali też na przewagę Ozurdexu nad laseroterapią ze względu na mniejsze ryzyko uszkodzenia płamki.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 1 sztuka, EAN13: 5909990796663, [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion* - RVO) jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną ślepoty związaną z chorobami siatkówki o podłożu naczyniowym. Klinicznie RVO dzieli się na niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion* - CRVO) oraz niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion* - BRVO). Niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) występuje trzykrotnie częściej niż CRVO i w 5-10% przypadków obustronnie.

Jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w RVO jest obrzęk płamki żółtej (macular edema, ME), który jest spowodowany wysiękiem osocza z uszkodzonych naczyń włosowatych siatkówki.

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion* - RVO) jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną ślepoty związaną z chorobami siatkówki o podłożu naczyniowym. Klinicznie RVO dzieli się na niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion* - CRVO) oraz niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion* - BRVO). Niedrożność gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) występuje trzykrotnie częściej niż CRVO i w 5-10% przypadków obustronnie.

Jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w RVO jest obrzęk płamki żółtej (macular edema, ME), który jest spowodowany wysiękiem osocza z uszkodzonych naczyń włosowatych siatkówki.

### Alternatywne technologie medyczne

Jedyną refundowaną technologią, która jest stosowana u części populacji (pacjenci z BRVO) jest fotokoagulacja laserowa. W chwili obecnej standardem leczenia obrzęku płamki w przebiegu RVO (CRVO i BRVO) przyjętym przez konsensem europejskich ekspertów z zakresu leczenia RVO jest stosowanie implantów doszkliskowych steroidów o długim czasie działania lub inhibitorów VEGF (ze wskazaniem na ranibizumab, jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu). W terapii obrzęku płamki w przebiegu BRVO opcją terapeutyczną drugiego rzutu, w przypadku braku poprawy po zastosowaniu leczenia pierwszej linii, jest fotokoagulacja laserowa.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy klinicznej na podstawie jedyne go dostępnego badania RCT, badania GENEVA, odnalezonego w ramach przeglądu systematycznego literatury. Opublikowane zostały jedynie wyniki badania dla populacji całkowitej, [REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

**Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań oceniających skuteczność praktyczną technologii.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania deksametazonu w postaci implantu doszklistego w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów z obrzękiem płamki żółtej w przebiegu zakrzepu żyły siatkówki (RVO). Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności w oparciu o model Markowa, w którym wykorzystano dostępne dane z badań klinicznych (badania GENEVA), jak również szacunki ekspertów klinicznych. Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika i pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym dla całej populacji z RVO, a także dla subpopulacji pacjentów z:

[REDACTED]

•

Dodatkowo wnioskodawca mając na uwadze wyniki analizy efektywności klinicznej wskazujące na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu i ranibizumabu w iniekcji doszklistej, przedstawił analizę minimalizacji kosztów w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym ([REDAKTOWANO]), a także [REDAKTOWANO]. Należy zauważyć, że ranibizumab jest wprawdzie zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu, ale nie jest w nim obecnie refundowany (niemniej jednak podawany jest w ramach JGP B02. „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF”).

Na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz uwzględniając obecny próg opłacalności (105 801 zł/QALY) można wnioskować, że stosowanie deksametazonu w porównaniu z leczeniem zachowawczym w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDAKTOWANO]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [REDAKTOWANO]. Z analizy wielokierunkowej w formie scenariusza maksymalnego i minimalnego wyniku, że [REDAKTOWANO]

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że [REDAKTOWANO]

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

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku Ozurdex [REDAKTOWANO] na budżet płatnika publicznego (NFZ).

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ), [REDAKTOWANO]

W scenariuszu aktualnym uwzględniono koszty obserwacji i monitorowania chorych. W scenariuszu nowym uwzględniono koszty: zakupu oraz podania preparatu Ozurdex, leczenia działań niepożądanych, leczenia powikłań obrzęku płamki żółtej (w tym zaćmy) oraz monitorowania leczenia. Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej, której przypisano zużycie zasobów zdefiniowanych kategoriami kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy. Wyniki analizy przedstawiono dla trzech scenariuszy: [REDAKTOWANO]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Większość rekomendacji refundacyjnych wskazuje na zbyt krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu GENEVA oraz brak badań dotyczących długoterminowego stosowania Ozurdexu. Drugim aspektem poruszonym w rekomendacjach refundacyjnych jest wysoki koszt terapii (wraz z kosztami poza lekowymi). W związku z powyższymi rekomendacje dot. Ozurdexu zazwyczaj obejmują drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia fotokoagulacja laserową lub pacjentów, u których fotokoagulacja nie jest zalecana. Ogółem wydano dwie rekomendacje pozytywne (NICE 2011, HAS 2012), trzy pozytywne z ograniczeniami (NHS 2010, HAS 2010, SMC 2012) i trzy negatywne (CADTH 2012, SMC 2010, SMC 2011).

**Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>Battaglia 2009</b>	Battaglia Parodi M, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. <i>Ophthalmologica</i> 2009; 223:298-305.
<b>BRAVO, Brown 2011</b>	Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. <i>Ophthalmology</i> . 2011 Aug;118(8):1594-602
<b>BRAVO, Campochiaro 2010</b>	Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG for BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. <i>Ophthalmology</i> 2010; 117(6):1102-12.
<b>BVOS 1984</b>	The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. <i>Am J Ophthalmol</i> . 1984 Sep 15;98(3):271-82
<b>Catier 2005</b>	Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. <i>American Journal of Ophthalmology</i> 2005;140(2):200–6
<b>CATT</b>	The CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, <i>N Engl J Med</i> 2011; 364:1897-1908
<b>Christ 2008</b>	Christ SL, Lee DJ, Lam BL, Zheng DD, Arheart KL. Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2008 Aug;49(8):3318-23.
<b>CRUISE Brown 2010</b>	Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY for the CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion six-month primary end point results of a phase III study. <i>Ophthalmology</i> 2010;117(6):1124-33.
<b>CRUISE Campochiaro 2011</b>	Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. <i>Ophthalmology</i> . 2011 Oct;118(10):2041-9.
<b>CVOS 1995</b>	Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. <i>Ophthalmology</i> . 1995 Oct;102(10):1425-33.
<b>FDA 02.2012</b>	Ozurdex (dexamethasone intravitreal) implant; Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2012 <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295117.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295117.htm</a> , dostęp 30.11.2012
<b>FDA 08.2012</b>	Ozurdex (dexamethasone intravitreal) implant; Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) September 2012 <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295117.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295117.htm</a> , dostęp 30.11.2012
<b>GENEVA, Haller 2010</b>	Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. <i>Ophthalmology</i> . 2010; 117(6):1134-46.
<b>GENEVA, Haller 2011</b>	Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. <i>Ophthalmology</i> . 2011 Dec;118(12):2453-60.
<b>Hamid 2008</b>	Hamid S, Mirza A, Shokh I. Branch retinal vein occlusion. <i>Journal of Ayub Medical College Abbottabad</i> 2008;20(2):128-32.
<b>Hayreh 1994</b>	Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. <i>Am J Ophthalmol</i> . 1994 Apr 15;117(4):429-41.
<b>Hayward 2011</b>	Hayward E, Almond C, Trueman D, Yeh W.S, Kowalski J.W. The cost-effectiveness of ozurdex(registered trademark) (dexamethasone in-travitreal implant in applicator) compared with observation for the treatment of macular oedema following central and branch retinal vein occlusion. <i>Value in Health</i> (2011) 14:7 (A506). Date of Publication: November 2011
<b>Klein 2000</b>	Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. <i>Transactions of the American Ophthalmological Society</i> 2000;98:133–41.
<b>Klein 2008</b>	Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. <i>Archives of Ophthalmology</i> 2008;126(4):513–8.
<b>Konski 2009</b>	Konski J. <i>Okulistyka kliniczna</i> . Wrocław; Elsevier Urban & Partners;2009.
<b>Kowalski 2011</b>	Kowalski J, Yeh W.S, O'Leary B, Ackerman S, Sharma S, Adena M. Incremental cost-utility analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema following retinal vein occlusion. <i>Value in Health</i> (2011) 14:3 (A55). Date of Publication: May 2011
<b>Kowalski 2012</b>	Kowalski, J.W.H. (2012): Economic evaluation with dexamethasone biodegradable intravitreal implant for the treatment of patients with macular edema following retinal vein occlusion in Italy. <i>Pharmacoeconomics - Italian Research Articles</i> , 14:29-38.
<b>Kubicka-Trzaska 2010</b>	Agnieszka Kubicka-Trzaska, Bożena Romanowska-Dixon; Diagnosis and management of retinal venous and arterial occlusive disease; <i>Przew Lek</i> 2010; 2: 159-164
<b>Kuppermann 2007</b>	Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. <i>Arch Ophthalmol</i> . 2007 Mar;125(3):309-17.

## Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)

<b>McIntosh 2007</b>	McIntosh,R.L.M. (2007): Interventions for Branch Retinal Vein Occlusion. An Evidence-Based Systematic Review. Ophthalmology, 114:835-846.
<b>Niżankowska 2007</b>	Niżankowska M.H Okulistyka Podstawy Kliniczne. Warszawa; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
<b>Prager 2009</b>	Prager 2009 British Journal of Ophthalmology
<b>Rehak 2008</b>	Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: Pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. Current Eye Research 2008; 33:111–31.
<b>ROCC Kinge 2010</b>	Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, Seland J, Stene-Johansen I. Efficacy of Ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. American Journal of Ophthalmology 2010;150(3):310-4.
<b>Rogers 2010</b>	Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2):313-9.
<b>SCORE</b>	A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. The SCORE Study Research Group. Archives of Ophthalmology 2009;127(9);1115-28.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Zal\_1\_Program\_lekowy\_RVO
- Zal. 2. Zal\_2\_Opis\_programu\_lekowego\_RVO
- Zal. 3. Zal\_3\_Przegląd\_systematyczny\_wnioskodawcy
- Zal. 4. Zal\_4\_Analiza\_ekonomiczna\_wnioskodawcy
- Zal. 5. Zal\_5\_Analiza\_wplywu\_na\_budżet\_wnioskodawcy
- Zal. 6. Zal\_6\_Analiza\_racjonalizacyjna\_wnioskodawcy
- Zal. 7. Zal\_7\_Kalkulator\_CUA
- Zal. 8. Zal\_8\_kalkulator\_CMA
- Zal. 9. Zal\_9\_kalkulator\_BIA
- Zal. 10. Zal\_10\_kalkulator\_AR
- Zal. 11. Zal\_11\_Raport\_z\_panelu\_ekspertów\_wnioskodawcy