



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmiany kryteriów kwalifikacji
i sposobu dawkowania produktu leczniczego
Ozurdex (deksametazon) w części B programu
lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami
siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, tj. w leczeniu
pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)**

Opracowanie nr: OT.422.1.29.2023

Data ukończenia: 17 maja 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizyczne (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMD	zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration)
AWB	Analiza wpływu na budżet
BCVA	najlepsza korygowalna ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMT	(ang. central macular thickness) – centralna grubość plamki
CRT	(ang. central retinal thickness) centralna grubość siatkówki
CSME	klinicznie znamienne obrzęk plamki
CT	(ang. <i>computed tomography</i>) - tomografia komputerowa
DEX	deksametazon
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (ang. Diabetic Macular Edema)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
ICD-10	(ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure)
KK	Konsultant Krajowy
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974, z późn. Zm.)
MR	(ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) - rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
PRN	(łac. pro-re-nata) w zależności od potrzeb
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCT	Badanie randomizowane z grupą kontrolą
SD	Odchylenie standardowe
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
TMV	(ang. total macular volume) - całkowita objętość plamki
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
VA	(ang. visual acuity) – ostrość widzenia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	6
3. Problem zdrowotny	7
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Charakterystyka ocenianych technologii.....	9
4.1.1. Wcześniejsze oceny Agencji	9
5. Ocena proponowanych zmian	11
5.1. Proponowane zmiany	11
5.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
5.3. Przegląd systematyczny	16
5.3.1. Metodyka	16
5.4. Ocena poszczególnych zmian	18
5.4.1. Zmiana kryteriów włączenia do terapii deksametazonem	18
5.4.1.1. Wytyczne	18
5.4.1.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
5.4.1.3. Wyniki wyszukiwania badań	19
5.4.1.5. Liczebność populacji.....	22
5.4.2. Zmiana częstości podawania kolejnych dawek deksametazonu	22
5.4.2.1. Wytyczne	22
5.4.2.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	22
5.4.2.3. Wyniki wyszukiwania badań	23
5.4.2.4. Liczebność populacji.....	35
5.5. Opinie ekspertów klinicznych	35
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych36	
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
6.1.1. Liczebność pacjentów	36
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	36
7. Źródła.....	40
8. Załączniki.....	42
8.1. Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”...	42
8.2. Strategie wyszukiwania	55
8.2.1. Strategie.....	55
8.3. Produkty lecznicze zawierające deksametazon wymienione w programie lekowym B.70	59
8.4. Diagram selekcji badań	60

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

7.04.2023 r.

PLR. 4500.93.2022.1.EB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

ocena zasadności zmian proponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. okulistyki – zmiana kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania produktu leczniczego

- Ozurdex (deksametazon), implant dociała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN 05909990796663)

w części B programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna* i podmiot odpowiedzialny:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Podmiot Odpowiedzialny
Program lekowy B.70				
deksametazon	Ozurdex, implant doszklistkowy, 700 µg	1 implant doszklistkowy z aplikatorem	05909990796663	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

*produkt leczniczy zawierający deksametazon refundowany w ramach programu lekowego B.70 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r.

Wcześniej produkt leczniczy Ozurdex (deksametazon) finansowany był ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.120 (od 1 lipca 2022 r. PL B.120 został przekształcony w PL B.70).

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 6.04.2023 r. znak PLR. 4500.93.2022.1.EB (data wpływu do AOTMiT 7.04.2023 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących oceny zasadności zmian proponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. okulistyki – zmiana kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania produktu leczniczego

- Ozurdex (deksametazon), implant dociała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN 05909990796663)

w części B programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie, a także odniesienie się w nich do oceny populacji pacjentów leczonych w ramach projektowanego nowego programu lekowego, jak również ewentualnych zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu proponowanych modyfikacji.

W załączeniu przekazana została proponowana wersja ww. programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” oraz pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki dotyczące wprowadzenia proponowanych zmian wraz z ich uzasadnieniem.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z treścią zlecenia MZ oraz załączonym do niego projektem programu lekowego (PL), proponowane zmiany polegają na modyfikacji kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.70:

- kryteria kwalifikacji: pacjenci po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym i ryzykiem zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF, będą leczeni deksametazonem;
- dawkowanie: umożliwienie częstszego lub rzadszego (niż wskazano w ChPL – dawkowanie *off-label*) ponownego podawania deksametazonu w przypadku nawrotu aktywności choroby.
- dodanie zapisów dotyczących monitorowania leczenia w zakresie określania wskaźników odpowiedzi na leczenie i sposób ich gromadzenia.

Szczegółowy opis wszystkich proponowanych zmian w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” znajduje się w rozdz. 5.1. niniejszego opracowania.

3. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: H36.0- retinopatia cukrzycowa

Konwencjonalnie, obrzęk plamki (ang. Macular Edema, ME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. Disc Diameter – średnica tarczy nerwu II: 1500 μm) od centrum dołeczka plamki siatkówki oka.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME / Diabetic Macular Oedema, DMO) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki wyróżnia się:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 μm od centrum dołeczka lub
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 μm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 μm , lub
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Klasyfikacja

Obrzęk plamki klasyfikować można jako:

- ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, zwłaszcza mikrowłóśniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających jakby granice obrzęku;
- rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrowłóśniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym, ma z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków;
- cystoidalny (torbielowaty), często związany z rozlanym obrzękiem, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie spłotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu;
- mieszany – łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

W zależności od etiologii, obrzęk plamki może również zostać określony jako niedokrwienny (spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych), wysiękowy, mieszany albo wywołany przez trakcję szklistkowo-siatkówkową.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Skala określająca ostrość wzroku – zakresy ostrości wzroku zapisanej ułamkiem Snellena oraz zakresy ekwiwalentnego zapisu ostrości wzroku:

- Kategoria 0 – brak lub łagodne zaburzenie widzenia:
 - $\geq 6/18$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 6 m);
 - $\geq 20/70$ (ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku – z 20 stóp);
- Kategoria 1 – umiarkowane zaburzenie widzenia:
 - $\geq 6/60 > 6/18$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 6 m);
 - $\geq 20/200 > 20/70$ (ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku – z 20 stóp);
- Kategoria 2 – ciężkie zaburzenia wzroku:
 - $\geq 1/20 < 1/10$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);

- $\geq 20/400 > 20/200$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
- Kategoria 3 – ślepotą:
 - $\geq 1/50 > 1/20$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
 - $\geq 20/1 \ 200 > 20/400$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
- Kategoria 4 - ślepotą:
 - $> 1/50$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
 - $> 20/1 \ 200$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
- Kategoria 5 - ślepotą:
 - brak poczucia światła.

Źródło: OT.4351.23.2016

Epidemiologia

DME może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Szacuje się, że po 25 latach występowania cukrzycy typu 1 cukrzycowy obrzęk plamki rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% pacjentów leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia oraz że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Etiologia i patogeneza

U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi uszkadza drobne naczynia krwionośne siatkówki, przez co pozbawia ją niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń.

Na skutek tych zmian płyn i inne składowe krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki.

Zaobserwowano m.in., że w wyniku przedłużającego się niedotlenienia siatkówki dochodzi do wytwarzania przez nią różnych cytokin prozapalnych, w tym VEGF, które promują neowaskularyzację i wyciek z naczyń. Uważa się, że przyczynia się to do utraty widzenia w przebiegu DME. W konsekwencji, antagonizowanie patologicznego wzrostu naczyń siatkówki i zwiększonej ich przepuszczalności, którego mediatorem jest VEGF, może pomóc w stabilizacji widzenia lub jego poprawie.

Źródło: 55_OT_4221_41_2021

Obraz kliniczny

DME oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Natomiast klinicznie znamienny obrzęk plamki (CSME) uściśla stopień zaawansowania zmian.

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD1) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki.

4. Interwencja oceniana

4.1. Charakterystyka ocenianych technologii

Poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex (deksametazon) stosowanego, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, który stanowi załącznik B.70. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych – Ozurdex (deksametazon)

Substancja czynna	Deksametazon
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	S01BA01: Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne
Droga podania	jednorazowy implant do ciała szklistego w aplikatorze wyłącznie do zastosowania do ciała szklistego
Dawkowanie	Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. <u>DME</u> W przypadku pacjentów leczonych implantem OZURDEX, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie. Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku płamki. Aktualnie nie ma doświadczenia dotyczącego skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowania więcej niż 7 implantów w leczeniu DME.
Zarejestrowane wskazanie dot.	OZURDEX jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> • <u>zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME, ang. diabetic macular edema), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu;</u> • obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO); • zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wykazano, że deksametazon — silnie działający kortykosteroid — powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jest cytokiną, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku płamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku płamki.
Szczególne środki ostrożności	OZURDEX jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdy aplikator może być użyty do leczenia tylko jednego oka.

Źródło: ChPL Ozurdex

4.1.1. Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Ozurdex był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w leczeniu DME:

- w 2016 r.: w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H35.8)” (AWA: OT.4351.23.2016; nr w BIP AOTMiT: 133/2022, SRP nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 r., Rekomendacja nr 45/2016 z dnia 28 lipca 2016 r.)

oraz dwukrotnie w innych wskazaniach:

- w 2012 r.: w leczeniu obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO);
- w 2022 r.: w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanych technologii

Nr i data wydania	Decyzje RP i Prezesa AOTMiT
deksametazon	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„(...) stosowanie deksametazonu w postaci iniekcji doszkliskowych u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki jest akceptowaną metodą leczenia o udowodnionej wartości klinicznej. Jednakże analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej zgłaszanej technologii (także po uwzględnieniu proponowanego RSS) oraz jest znacznie droższa od obecnie finansowanego triamcynolonu”.</p>
<p>Rekomendacja nr 45/2016 z dnia 28 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy deksametazonem z aktywnym komparatorem stosowanym obecnie w ramach praktyki klinicznej (triamcynolonem).</p> <p>Przeprowadzona analiza skuteczności względem schematu iniekcji pozorowanej/obserwacji wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, jednak należy mieć na uwadze, że nie jest to aktualna praktyka lekarska, zaś analiza oparta była na badaniach dla populacji szerszej niż wnioskowana.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że deksametazon charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, z którym związane jest m.in. ryzyko występowania zaćmy oraz późniejszej konieczności jej leczenia operacyjnego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe od obecnie finansowanego leczenia alternatywnego (zaś w ramach porównania z iniekcją pozorowaną/obserwacją kosztowo nieefektywne), zarówno w wariacji uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją deksametazonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego (...).</p> <p>(...) Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Zgodnie z zaproponowanym kształtem programu lekowego (nieskuteczność tylko jednej wcześniejszej terapii) w warunkach rzeczywistych spodziewać się można wzrostu populacji kwalifikującej się do terapii.”</p>

5. Ocena proponowanych zmian

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem, w celu przeprowadzenia oceny proponowanych zmian w PL przeprowadzono przegląd systematyczny w biomedycznych bazach danych, wystąpiono o opinie ekspertów klinicznych i wykonano analizę światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), finansowanego w analizowanym programie lekowym (patrz rozdz. 5.1), a także przeprowadzono oszacowanie wpływu proponowanych zmian w PL na obciążenie budżetu płatnika publicznego (patrz rozdz. 6. niniejszego opracowania).

5.1. Proponowane zmiany

Mając na uwadze przedmiot zlecenia, w poniższej tabeli zestawiono zapisy podlegające zmianie w obecnym oraz proponowanym programach lekowych „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” dotyczące produktu leczniczego Ozurdex (dexamethasolum, implant do ciała szklistego w aplikatorze).

W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie różnice między obecnymi a proponowanymi zapisami (oznaczono je innym kolorem czcionki: na czerwono treści aktualnego PL B.70, które mają zostać usunięte; na zielono proponowane dodatkowe/zmodyfikowane zapisy w nowym PL).

Tabela 3. Zestawienie aktualnych treści programu lekowego: B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” oraz proponowanych treści programu lekowego B.70 dotyczących deksametazonu w postaci implantu do dociała szklistego w aplikatorze.

Lp	Zapis w PL B.70	Proponowany zapis	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityka Agencji
ŚWIADCZENIOBIORCY				
1.	<p>1. Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem</p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku płamki.</p> <p>Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub pacjenci leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu otrzymania co najmniej 5 iniekcji anty-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anty-VEGF będzie zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w przypadku pacjentów pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w systemie SMPT do decyzji Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia.</p> <p>W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując pacjenta jako pierwszorazowego lub w kontynuacji leczenia bewacyzumabem.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej</p>	<p>1. Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu, farycymabem, ranibizumabem oraz brolicizumabem.</p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku płamki.</p> <p>Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub pacjenci leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu otrzymania co najmniej 5 iniekcji anty-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anty-VEGF będzie zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w przypadku pacjentów pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych do decyzji Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia.</p> <p>W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując pacjenta jako pierwszorazowego lub w kontynuacji leczenia bewacyzumabem.</p> <p>U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem deksametazonu w postaci implantu.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalif. kuje lekarz prowadzący.</p>	<p>Prof. Marek Rekas (KK) wskazał, iż: popopnowana zmiana jest uzasadniona.</p> <p>„Leki z grupy anty-VEGF mogą wywoływać incydenty sercowo-naczyniowe tj. zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i doprowadzać do pogorszenia stanu ogólnego chorego. Przebyte incydenty sercowo-naczyniowe są więc przeciwwskazaniem do stosowania tego typu terapii w okresie do 6 miesięcy od ich wystąpienia. Praktyka kliniczna jest też taka, że w późniejszym okresie również w tej grupie chorych decyzje o włączeniu terapii anty-VEGF podejmowane są ostrożnie. Z drugiej strony terapia DME nie może być przerywana.” – patrz też podrozdz. 5.4.1.2. i 5.4.1.5. niniejszego opracowania.</p>	<p>Rozszeżenie populacji pacjentów z DME, którzy mogą być leczeni deksametazonem o chorych z historią wcześniejszego incydentu sercowo-naczyniowego i ryzykiem zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF.</p> <p><u>ChPL Ozurdex</u></p> <p>Lek Ozurdex (deksametazon) „jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME, ang. diabetic macular edema), z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu”. <p>W ChPL Ozurdex brak zapisów o możliwości stosowania deksametazonu u pacjentów po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym, w tym wskazaniu deksametazon miałby być stosowany <u>poza wskazaniem rejestracyjnym (tzn. off-label).</u></p> <p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 5.4.1 niniejszego opracowania.</p>

Lp	Zapis w PL B.70	Proponowany zapis	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityka Agencji
2.	<p>dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1.4. Dawkowanie deksametazonu w postaci implantu Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1.5. Dawkowanie deksametazonu w postaci implantu Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W przypadku nawrotu aktywności choroby schemat dawkowania ustala lekarz prowadzący stosując lek nie częściej niż w odstępach 4 miesięcznych (tj. nie częściej niż co 124 dni) z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 9 miesięcy (tj. do 279 dni).</p>	<p>W opinii prof. Marka Rękasa (KK) proponowana zmiana jest uzasadniona. Wskazał, iż „(...) pragnę zaznaczyć, iż umożliwiając stosowanie implantu deksametazonu w schemacie PRN należy mieć na uwadze, że zgodnie z dostępnymi obserwacjami praktyki klinicznej tak, jak u części pacjentów w początkowym okresie leczenia może być korzystne podanie pierwszych trzech iniekcji w odstępie krótszym niż 6 miesięcy, tak u części pacjentów uzyskana odpowiedź na pierwsze podanie implantu może utrzymywać się nawet 8-9 miesięcy. Co więcej, w długim okresie leczenia obserwowane jest wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami leku (...)” – patrz też podrozdz. 5.4.2.2. i 5.4.2.4. niniejszego opracowania.</p>	<p>Zmiana umożliwiająca zastosowanie ponownego leczenia deksametazonem w częstszych lub rzadszych odstępach niż zostało to określone w aktualnych zapisach PL B.70.</p> <p>Zgodnie z aktualną ChPL Ozurdex, dawkowanie deksametazonu w leczeniu DME:</p> <p>„W przypadku pacjentów leczonych implantem OZURDEX, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie.</p> <p>Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku płamki.</p> <p>Aktualnie nie ma doświadczenia dotyczącego skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowania więcej niż 7 implantów w leczeniu DME.”</p> <p>W ChPL Ozurdex brak zapisów o możliwości ponownego podania deksametazonu po 4 lub po 9 miesiącach od poprzedniego podania. W związku z powyższym, <u>deksametazon miałby być stosowany poza dawkowaniem rejestracyjnym (tzn. off-label).</u></p> <p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 5.4.2. niniejszego opracowania.</p>

Lp	Zapis w PL B.70	Proponowany zapis	Opinie ekspertów klinicznych	Komentarz analityka Agencji
BADANIA				
3.	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Badania przeprowadzane przed każdym podaniem (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni):</p> <p>a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</p> <p>b) OCT (optyczna koherentna tomografia),</p> <p>c) opcjonalnie - fotografia dna oka,</p> <p>d) opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa);</p> <p>2) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Badania przeprowadzane przed każdym podaniem (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni):</p> <p>a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</p> <p>b) OCT (optyczna koherentna tomografia),</p> <p>c) opcjonalnie - fotografia dna oka,</p> <p>d) opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa);</p> <p>2) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie poprawy, - stabilizację choroby, - progresję choroby. <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>	Zgodnie opinią <u>prof. Marka Rękasa (KK)</u> „Proponowana zmiana upraszcza zapisy w programie i jest uzasadniona” oraz „nie ma wpływu na wielkość populacji”.	<p>Dodanie zapisów wskazujących kto ma określić wskaźniki odpowiedzi na leczenie i sposób ich gromadzenia.</p> <p>Dodanie zapisów określających sposób gromadzenia danych oraz ich analizy przez Zespół Koordynacyjny</p> <p>Zmiana organizacyjna, niewymagająca oceny merytorycznej.</p>
4.	<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom.</p>	<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym rejestrze monitorowania programów lekowych (SMPT), w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom.</p>	nd	<p>Zmiana zapisu skrótu (tj. SMPT) na pełną nazwę systemu (tj. elektroniczny system monitorowania programów lekowych) oraz ujednoczenie zapisów odnoszących się do monitorowania leczenia w proponowanej treści zmodyfikowanego programu lekowego B.70.</p> <p>Zmiana porządkowa, niewymagająca oceny merytorycznej.</p>

5.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejszy rozdział dotyczy oceny proponowanych zmian w odniesieniu do odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w leczeniu DME:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD <https://www.ptdiab.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PTO <https://pto.com.pl/>;
- American Academy of Ophthalmology, AAO <https://www.aao.org/>;
- American Diabetes Association, ADS <https://diabetes.org/>;
- American Optometric Association, AOA <https://www.aoa.org/>;
- Euretina <https://euretina.org/>;
- International Diabetes Federation, IDF <https://www.idf.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE <https://www.nice.org.uk/>;
- Optometry Australia, OA <https://www.optometry.org.au/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając słów: „guideline”, „management”, „recommendation”, „DME”, „diabetic macular edema”, „cukrzycowy obrzęk siatkówki”.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając słów: „guideline”, „management”, „recommendation”, „DME”, „diabetic macular edema”, „cukrzycowy obrzęk siatkówki”.

Wyszukiwanie przeprowadzono 4.05.2023 r., w jego wyniku odnaleziono 10 publikacji dotyczących leczenia DME – wytyczne kliniczne: światowe (IDF 2019), amerykańskie (AAO 2022, ADS 2023), europejskie (EURETINA 2017, 2018 i 2019, Kodjikian 2019), hiszpańskie (Layana 2020) oraz polskie (PTD 2022 i PTO 2017). W niniejszym opracowaniu przedstawiono wytyczne, w których odniesiono się do stosowania implantów z deksametazonem u pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości lub odniesiono się do częstotliwości kolejnych podań implantu?

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO, 2017 (Polska)	<p>Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku siatkówki</p> <p>Proponowany schemat leczenia kortykosteroidami:</p> <p>Deksametazon (Ozurdex, 700 µg) – jednorazowo implant do komory ciała szklistego</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego implantu może być korzystne dla pacjenta, należy rozważyć ponowne leczenie, • ponowne leczenie implantem (najwcześniej po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku siatkówki.
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>
Euretina, 2017 i 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dot leczenia DME</p> <p><u>Deksametazon</u></p> <p>Nowe dane dotyczące produktu leczniczego Ozurdex wskazują na zasadność skrócenia czasu między podaniami implantu. W retrospektywnym badaniu RWD (CHROME), do którego włączono m.in. pacjentów z DME średni odstęp między kolejnymi podaniami wynosił 2,3-4,9 mies.</p> <p>W ramach leczenia pierwszej linii, można rozważyć stosowanie sterydów u pacjentów z historią wcześniejszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, mając na uwadze, iż pacjenci Ci byli wyłączani ze wszystkich dużych badań RCT dotyczących leczenia anty-VEGF.</p>
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i></p>
Kodjikian 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dot. leczenia DME</p> <p>W przypadku pacjentów z DME, którzy w przeszłości doświadczyli zawału mięśnia sercowego lub udaru, uzasadnione wydaje się zastosowanie implantu z deksametazonem w ramach leczenia I linii.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano.</i>
Layana 2020 (Hiszpania)	<p><u>Zastosowanie doszklistikowych implantów z deksametazonem w leczeniu DME</u> <u>Leczenie DME u pacjentów wcześniej nieleczonych: implanty IV-DEX jako terapia pierwszego rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Implanty z deksametazonem mogą być stosowane w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z historią zdarzeń sercowo-naczyniowych [mediana: 8; Konsensus: 94,44%; wynik: zgoda] • Implanty z deksametazonem mogą być stosowane w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z przebyłym udarem [mediana: 8; Konsensus: 91,67%; wynik: zgoda] <p><u>Leczenie DME u pacjentów wcześniej leczonych: laser, implanty DEX i terapia anty-VEGF w monoterapii, leczeniu sekwencyjnym lub leczeniu skojarzonym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensywny schemat leczenia jest wymagany w celu osiągnięcia lepszych wyników u pacjentów z DME [mediana: 8; Konsensus: 94,44%; wynik: zgoda] • Schemat leczenia PRN zapewnia lepsze wyniki u pacjentów z DME, pomagając w uniknięciu infraterapii (ang. infratreatment) [mediana: 8; Konsensus: 77,14%; wynik: zgoda^a] <p><u>Leczenie DME implantami z deksametazonem u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo naczyniowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Europejskie wytyczne dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego wskazują, iż pacjentów z cukrzycą należy uznać za pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, porównywalnych z pacjentami bez cukrzycy z jednym wcześniejszym zdarzeniem sercowo-naczyniowym [mediana: 8; Konsensus: 94,44%; wynik: zgoda] • Specjaliści od leczenia siatkówki (ang. retinal specialist) powinni uwzględnić ogólnoustrojowe parametry pacjentów z cukrzycą, aby uzyskać lepszą diagnozę i dobór leczenia DME [mediana: 8; Konsensus: 94,44%; wynik: zgoda] • Implanty z deksametazonem wykazują przewagę z zakresie niewykazywania systemowych zdarzeń niepożądanych [mediana: 8; Konsensus: 97,22%; wynik: zgoda] <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i> <i>Wytyczne były tworzone na zasadzie konsensusu. W niejawnym głosowaniu wzięło udział 37 ekspertów. Przeprowadzono 2 rundy głosowań. Poziom zgody z każdym stwierdzeniem oceniano na podstawie 9-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznaczało brak zgody, a 9 pełną zgodę.</i> ^a <i>przeprowadzono 2. rundę głosowania</i></p>

W wytycznych polskich wskazano, iż ponowne zastosowanie implantu nie powinno nastąpić częściej niż co 6 miesięcy. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania implantu u pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. W wytycznych europejskich wskazano, że u pacjentów z historią wcześniejszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, stosowanie implantu z deksametazonem może być rozważone w ramach leczenia I linii DME. Ponadto wskazano, iż pomimo zarejestrowanego wskazania, w ramach którego odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami określono na co najmniej 6 miesięcy, zasadne może być skrócenia czasu między podaniami.

5.3. Przegląd systematyczny

Niniejszy rozdział dotyczy oceny proponowanych zmian w odniesieniu do danych odnalezionych w ramach przeglądu.

5.3.1. Metodyka

W celu odnalezienia dowodów odnoszących się do proponowanych zmian kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego, w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), przeprowadzono wyszukiwanie badań w dniu 5.05.2023 r. w następujących bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Zastosowano strategię wyszukiwania (patrz. *Rozdz. 8.1 Strategie wyszukiwania publikacji*), ograniczoną do zastosowania nazwy substancji czynnej i/lub nazwy handlowej deksametazonu i jednostki chorobowej, bez ograniczania czasu wyszukiwania i rodzaju badań. Przegląd był prowadzony niezależnie przez 2 analityków, rozbieżności rozwiązano na drodze konsensusu lub w ramach konsultacji z trzecim analitykiem. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do opracowania.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących proponowanych zmian kryteriów kwalifikacji i sposobu dawkowania deksametazonu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz (w odniesieniu do proponowanych zmian kryteriów kwalifikacji): <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy, • pacjenci leczeni uprzednio lekami z grupy anti-VEGF lub rozpoczynający takie leczenie 	Inne niż zdefiniowano.
Interwencja	Deksametazon w postaci implantu, podawany doszkliskowo: <ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie: co 4 mies. (tj. nie częściej niż co 124 dni) z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 9 mies. (tj. do 279 dni). 	Inne niż zdefiniowano.
Komparatory	dowolny	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją; • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji; • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe; • przeglądy niesystematyczne; • opinie ekspertów.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście; • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • abstrakty konferencyjne, postery, listy do redakcji, publikacje pogładowe; • publikacje w jęz. innym niż polski i angielski; • badania, dla których nie było dostępnego abstraktu; • badania, dla których nie było dostępu do pełnego tekstu.

Korzystano z referencji przedstawionych w odnalezionych publikacjach. Ponadto, uwzględniono publikacje wskazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki w uzasadnieniu dla proponowanych zmian przekazanych wraz ze zleceniem MZ oraz w ramach opinii eksperckiej przekazanej Agencji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania badania:

- dotyczące zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia deksametazonem:
 - Avery 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano ogólnoustrojowe bezpieczeństwo podawanych doszkliskowo anti-VEGF u pacjentów wysokiego ryzyka z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME);
 - Nicolo 2020 – włoska retrospektywna analiza rzeczywistej praktyki klinicznej dotycząca stosowania deksametazonu w leczeniu DME;
- dotyczące zmiany sposobu dawkowania deksametazonu:
 - OZDRY (Ramu 2015) – badanie randomizowane, w którym porównywano różne sposoby dawkowania leku Ozurdex (deksametazon) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME): dawkowanie stałe vs dawkowanie *pro re nata* (PRN);
 - Boyer 2014 – badanie randomizowane, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek deksametazonu podawanego w postaci implantu doszkliskowego: 0,7 mg i 0,35 mg z leczeniem pozorowanym;
 - Bucolo 2018 – przegląd systematyczny, w którym oceniano długoterminowo efektywność oraz bezpieczeństwo wielokrotnych iniekcji doszkliskowych deksametazonu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki,

- Escobar-Barranco 2015 – badanie prospektywne, w którym oceniano efektywność leczenia deksametazonem w dawce 0,7 mg w opornej na leczenie lub nieleczonej wcześniej rozproszonej postaci DME,
- Guigou 2015 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność stosowania deksametazonu w postaci implantu w leczeniu pacjentów z DME;
- Malcles 2017 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deksametazonu w postaci implantu w leczeniu pacjentów z DME;
- Rosenblatt 2019 – wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo implantu z deksametazonem w leczeniu DME w rzeczywistych warunkach

Opis i wyniki odnalezionych badań przedstawiono w podrozdziałach dotyczących poszczególnych zmian.

5.4. Ocena poszczególnych zmian

5.4.1. Zmiana kryteriów włączenia do terapii deksametazonem

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia deksametazonem o pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem deksametazonu w postaci implantu – wskazanie pozarejestrycyjne (*off-label*).

5.4.1.1. Wytyczne

W wytycznych europejskich EURETINA z 2017 oraz z 2018 r. i w wytycznych Kodjikian 2019 wskazuje się na możliwość zastosowania deksametazonu w leczeniu DME u pacjentów z historią wcześniejszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (patrz rozdz. 5.2 niniejszego opracowania).

5.4.1.2. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. Marek Rękas (Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki) wskazał, iż: „Leki z grupy anty-VEGF mogą wywoływać incydenty sercowo-naczyniowe tj. zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i doprowadzać do pogorszenia stanu ogólnego chorego. Przebyte incydenty sercowo-naczyniowe są więc przeciwwskazaniem do stosowania tego typu terapii w okresie do 6 miesięcy od ich wystąpienia. Praktyka kliniczna jest też taka, że w późniejszym okresie również w tej grupie chorych decyzje o włączeniu terapii anty-VEGF podejmowane są ostrożnie. Z drugiej strony terapia DME nie może być przerywana.

Wprowadzenie powyższego zapisu jest zgodne z:

- wytycznymi Euretina¹ (...) zawierającymi rekomendację stosowania steroidów jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z poważnym incydentem sercowo-naczyniowym
- wynikami metaanalizy i przeglądu systematycznego Avery² (...) wskazującej sygnał bezpieczeństwa dla pacjentów z incydentem naczyniowo-sercowym w wywiadzie w związku z tym, że pacjenci ci byli wykluczeni ze wszystkich głównych badań z anty-VEGF. Metaanaliza oceniająca ryzyko u pacjentów z DME leczonych anty-VEGF wykazała, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy w okresie dwóch lat co miesiąc otrzymywali leczenie anty-VEGF najpewniej występowało zwiększone ryzyko zgonu i potencjalnie incydentów naczyniowo-mózgowych. Autorzy metaanalizy wnioskuje, że skumulowana ekspozycja na anty-VEGF może być niezależnym czynnikiem ryzyka. W związku z tym szczególnie w tej grupie pacjentów sterydy mogą być lepszą opcją terapeutyczną.

¹ EURETINA 2017 – wytyczne opisane w ramach rozdz. 5.2. niniejszego opracowania

² Avery 2016 – przegląd systematyczny opisany w ramach rozdz. 5.4.1.3. niniejszego opracowania

- wnioskami z publikacji Kodjikian³ (...) wskazującej zastosowanie implantu deksametazonu w pierwszej linii u pacjentów, u których w okresie nawet >6 miesięcy wystąpił zawał serca lub udar mózgu
- wnioskami z publikacji Layana⁴ (...) wskazującymi na istotną rolę doszkliskowego implantu deksametazonu w leczeniu różnych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki np. pseudofakijnych, źle współpracujących w czasie leczenia, po witrektomii, kandydatów do operacji zaćmy, z wysoką komponentą zapalną i z incydentami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.”

5.4.1.3. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania badań, odnaleziono jedno badanie: Nicolo 2020. Dodatkowo uwzględniono przegląd systematyczny Avery 2016, wskazany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki w uzasadnieniu dla proponowanych zmian przekazanym wraz ze zleceniem MZ oraz w ramach opinii eksperckiej przekazanej Agencji.

Nicolo 2020

Celem badania było określenie schematu leczenia DME kortykosteroidami o przedłużonym uwalnianiu w rutynowej praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem odległych wyników leczenia, odstępów między kolejnymi dawkami leczenia oraz częstości wstrzyknięć doszkliskowych.

Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały dorosłych pacjentów z DME zarówno wcześniej leczonych i nieleczonych anty-VEGF. Od momentu podania deksametazonu w implancie, wszyscy pacjenci byli monitorowani przez 36 miesięcy.

Deksametazon (DEX) w implancie był stosowany jako leczenie II linii u pacjentów wcześniej leczonych i nieodpowiadających na terapię anty-VEGF lub jako I linia leczenia u pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, a zatem niekwalifikującymi się do terapii anty-VEG, a także u pacjentów z oczami pseudofakijnymi. W okresie obserwacji (36 mies.), jeśli zaistniała potrzeba, możliwe było ponowne podanie deksametazonu w implancie.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji włączonej do badania Nicolo 2020.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Nicolo 2020]

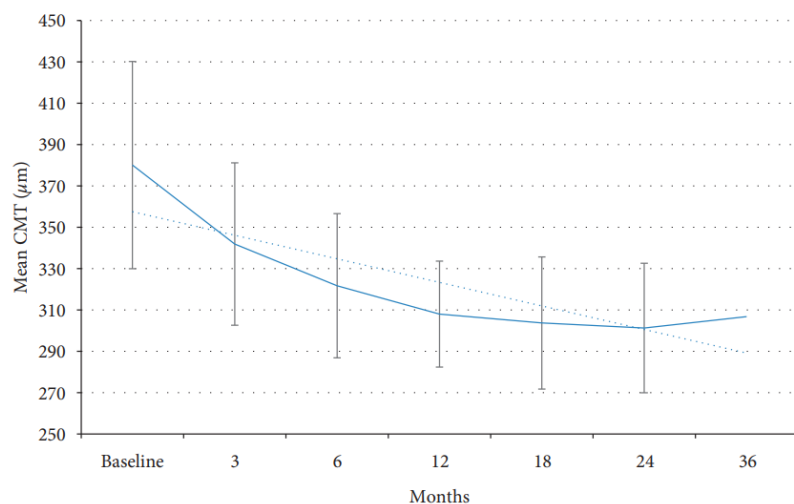
Parametr	Pacjenci leczeni implantem DEX N=84 oczy (75 pacjentów)
Wiek, średnia [lata]	65 (± 12,3) (zakres: 53-81)
Odsetek mężczyzn	61,3%
CMT na początku badania, średnia	380,1 (±100,3) µm
BCVA na początku badania, średnia	55,0 (±18,4) liter
Odsetek pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi	b.d.

Leczenie implantem DEX wiązało się z postępującym i statystycznie istotnym zmniejszeniem średniej CMT z 380,1 (±100,3) µm na początku badania do 307,0 (±51,2) µm po 12 miesiącach, 301,3 (±62,7) µm po 24 miesiącach i 306,8 (±77,0) µm po 36 miesiącach terapii. Istotne statystycznie różnice stwierdzono już w 3 miesiącu leczenia (p=0,03).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

³ Kodjikian 2019 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.2. niniejszego opracowania

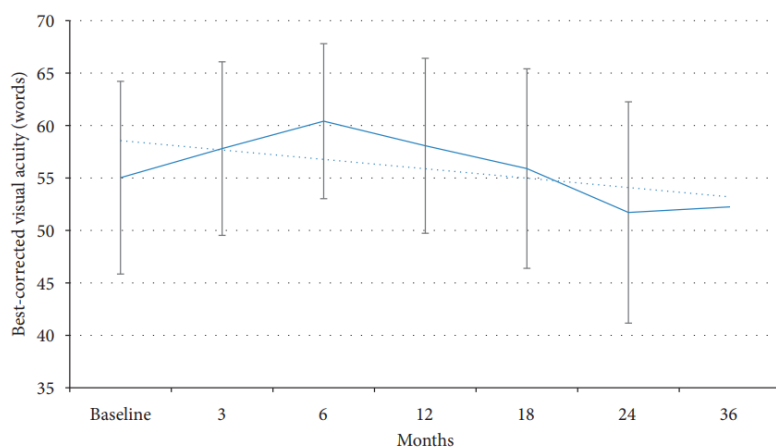
⁴ Layana 2020 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.2. niniejszego opracowania



Rysunek 1. Zmiany średniej CMT podczas leczenia deksametazonem w implancie, o przedłużonym działaniu [Nicolò 2020]

Średnia wyjściowa ostrość wzroku wynosiła $55,02 \pm 18,3$ (SD) liter w skali ETDRS. Maksymalną ostrość wzroku uzyskano po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ($59,06 \pm 14,9$). Po 3 latach średnia ostrość wzroku spadła poniżej wartości wyjściowych ($49,4 \pm 25,7$ liter w 3. roku).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

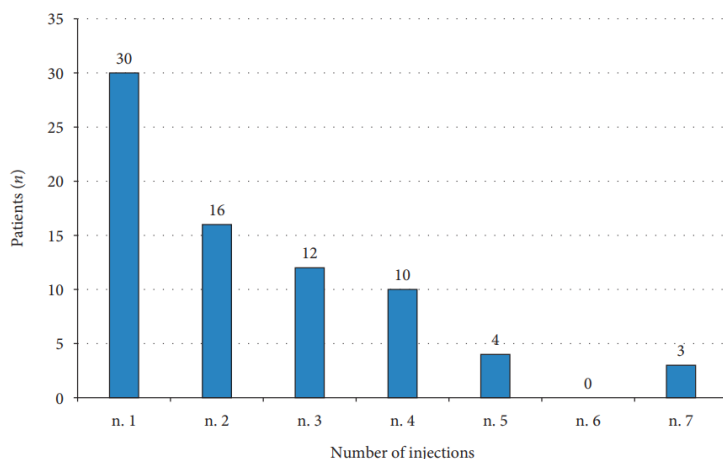


Rysunek 2. Zmiany średniej ostrości widzenia podczas leczenia deksametazonem w implancie, o przedłużonym działaniu [Nicolò 2020]

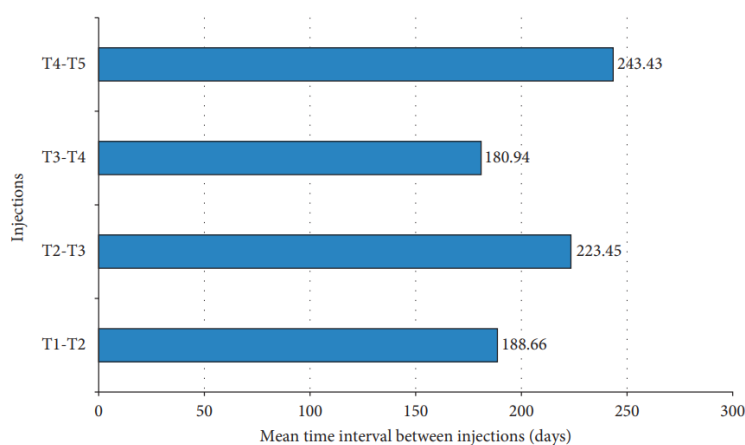
Trzydziestu pacjentów (40%) otrzymało pojedynczy implant deksametazonu w ciągu 36 miesięcy. Natomiast większość chorych wymagała powtórnego leczenia: 16 pacjentów (21,3%) wymagało 2 implantów, 12 (16%): 3 implantów, 10 (13,3%): 4 implantów, a 7 (9,3%) otrzymało > 4 implanty w ciągu 3 lat. Średnia liczba iniekcji w ciągu 36 miesięcy wynosiła $2,4 (\pm 1,6)$. Czas trwania przerwy pomiędzy dwoma kolejnymi wstrzyknięciami wynosił od 180 do 240 dni.

W przypadku 14 oczu u wcześniej nieleczonych pacjentów (31,1%), konieczne było podanie 3 lub więcej wstrzyknięć podczas okresu obserwacji wyniósł.

Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 3. Liczba implantów deksametazonu na jednego pacjenta, 36 mies. okres obserwacji [Nicolo 2020]



Rysunek 4. Średni czas trwania przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami implantu deksametazonu [Nicolo 2020]

Deksametazon podawany do ciała szklistego był ogólnie dobrze tolerowany: nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych po wstrzyknięciu implantu i nie odnotowano żadnych nieoczekiwanych problemów związanych z bezpieczeństwem w całym okresie obserwacji.

Wnioski autorów badania

Leczenie pacjentów z DME w ramach rutynowej praktyki klinicznej deksametazonem podawanym w postaci implantu wiązało się ze znacznym zmniejszeniem CMT w okresie 3 lat (średnia liczba wstrzyknięć implantu: 2,4). Terapia deksametazonem była dobrze tolerowana. Autorzy badania wskazują na konieczność lepszego zdefiniowania kryteriów rozpoczęcia i ponownego leczenia deksametazonem pacjentów z DME.

Ograniczenia:

- nie wskazano odsetka pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi ani nie przedstawiono wyników dla tej subpopulacji. Jedynie w odniesieniu do liczby wstrzyknięć implantu DEX w okresie obserwacji badania przedstawiono wyniki dla populacji wcześniej nieleczonej (tj. łącznie dla pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi oraz pacjentów z oczami pseudofakijnymi).

Avery 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Avery 2016

Publikacja	Metodyka	Wyniki
Avery 2016 Autorzy publikacji zadeklarowali potencjalny konflikt	Przeegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie	Do przeglądu włączono 4 badania: 2 dotyczące oceny afliberceptu oraz 2 oceniające ranibizumab. Włączone badania obejmowały 1 328 pacjentów.

<p>interesów. <u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p>w bazach: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz na stronie clinicaltrials.gov. Celem przeglądu była ocena populacji pacjentów z DME, którzy mieli najwyższy poziom ekspozycji na terapię anti-VEGF, w szczególności comiesięczne iniekcje przez 2 lata. Analizowano dane z okresu: 6.11.2014 r. – 28.06.2015 r.</p> <p>P: pacjenci z DME z wysokim ryzykiem I: anti-VEGF O: skuteczność i bezpieczeństwo S: badania randomizowane</p>	<p><u>Wyniki</u></p> <p>W pierwotnej ocenie (1 078 pacjentów) zestawiono grupy stosujące oceniane interwencje 1/mies.: aflibercept i 0,5 mg ranibizumabu – stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu w orównaniu z leczeniem pozorowanym i laserowym (OR]=2,98; 95% CI: 1,44-6,14; p=0,003). Wykazano zwiększone ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych (OR=2,33; 95% CI: 1,04-5,22; p=0,04) i zgonu z przyczyn naczyniowych (OR=2,51; 95% CI: 1,08-5,82; p=0,03).</p> <p>Nie zaobserwowano definitywnego zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego i incydentów zakrzepowo-zatorowych w przypadku wszystkich kombinacji ocenianych dawek afliberceptu i ranibizumabu.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>W metaanalizie dotyczącej stosowania anti-VEGF u pacjentów z DME, stwierdzono możliwe zwiększone ryzyko zgonu i potencjalnie udaru mózgu. Podkreślono jednocześnie, że pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub niedawno przeżytym CVA lub MI byli wykluczani z badań uwzględnionych w przeglądzie Avery 2016.</p> <p>Autorzy przeglądu sugerują, iż rozważenie ekspozycji na anti-VEGF podczas leczenia osób z grupy wysokiego ryzyka choroby naczyniowej może być ważne.</p> <p>Wskazali też, że dane te dostarczają możliwych dowodów na ogólnoustrojowe działania niepożądane agresywnego leczenia pacjentów z grupy ryzyka naczyniowego, wskazane są zatem dalsze badania innych zagrożonych populacji, takich jak pacjenci z AMD i przeżytymi CVA.</p> <p><i>Komentarz analityka Agencji: najważniejszym ograniczeniem przeglądu Avery 2016 jest brak odniesienia się do możliwości stosowania deksametazonu u pacjentów z DME, u których wystąpił incydent sercowo-naczyniowy.</i></p>
--	---	---

5.4.1.5. Liczebność populacji

Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, iż „Zmiana, która jest proponowana nie dotyczy dużej grupy chorych i nie powinna mieć dużego wpływu na koszty programu lekowego. Z moich szacunków może dotyczyć rocznie od kilkunastu do około 30 pacjentów.”

5.4.2. Zmiana częstości podawania kolejnych dawek deksametazonu

Dodanie możliwości dostosowania schematu dawkowania przypadku nawrotu aktywności choroby zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego – deksametazom mógłby być podawany nie częściej niż w odstępach 4 miesięcznych (tj. nie częściej niż co 124 dni) z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 9 miesięcy (tj. do 279 dni).

5.4.2.1. Wytyczne

Polskie wytyczne (PTO 2017) określają, iż ponowne leczenie deksametazonem najwcześniej można zastosować po około 6 miesiącach. Natomiast w wytycznych europejskich (EURETINA 2017 i EURETINA 2018) wskazano zasadność skrócenia czasu między podaniami implantu (patrz rozdz. 5.2 niniejszego opracowania).

5.4.2.2. Opinie ekspertów klinicznych

W opinii prof. Marka Ręka (KK) „Wprowadzenie proponowanego zapisu jest uzasadnione zgodnie z:

- Bucolo⁵ (...) – zgodnie z przeglądem obejmującym 21 recenzowanych publikacji, powtórne leczenie implantów DEX było rozpatrywane zgodnie z zasadą pro re nata (PRN) w dowolnym momencie co skutkowało w przypadku ok. 1/3 oczu ponownym podaniem Ozurdex przed upływem sześciu miesięcy od pierwszego podania. Średni czas ponownego leczenia wynosił $5,3 \pm 0,9$ miesiąca, z szacunkową średnią liczbą 1,3 wstrzyknięcia w okresie sześciu miesięcy. Nie było statystycznej korelacji między średnim czasem ponownego leczenia, a występowaniem zdarzeń niepożądanych lub innych badanych zmiennych, wskazując jednocześnie na dobrą ogólną długoterminową tolerancję implantu Ozurdex. We wnioskach autorzy zwrócili uwagę, że dane z codziennej praktyki klinicznej sugerują, że średni czas działania implantu deksametazonu wynosi blisko pięć miesięcy - przy zastosowaniu strategii leczenia PRN. Sugerują również, że wcześniejsze ponowne leczenie implantem DEX (<6 miesięcy) może skutkować bardziej efektywną stabilizacją DME i wpływać na mniejszą liczbę kolejnych powtórnych zabiegów. Wykazano również, że wielokrotne podawanie implantu deksametazonu miało akceptowalny długoterminowy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa.
- Guigou⁶ (...) – w tym retrospektywnym wieloośrodkowym badaniu bez komparatora, obejmującym 78 pacjentów z min. 6-miesięcznym okresem obserwacji wykazano, że już jedno podanie implantu deksametazonu powoduje poprawę anatomiczną i funkcjonalną u pacjentów z DME, a jak zaobserwowano we wcześniej opublikowanym badaniu, zastosowanie iniekcji deksametazonu zgodnie ze schematem „w razie potrzeby” z różnym odstępem pomiędzy kolejnymi iniekcjami może przynieść znaczące długoterminowe korzyści w leczeniu DME. W opinii autorów nie wydaje się konieczne stosowanie dłuższego niż 5 miesięcy odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami.
- Escobar-Barranco⁷ (...) – w publikacji przedstawiono odsetek pacjentów wymagających kolejnego podania implantu deksametazonu po upływie 3, 4, 5 lub 6 miesięcy od pierwszej iniekcji. Jednocześnie wyniki badania są zgodne z badaniem Querques (**komentarz analityka Agencji**: w opinii nie wskazano danych bibliograficznych tego badania), w którym ponowne leczenie uznano za konieczne średnio po upływie 4,7 miesiąca od podania pierwszego implantu.”

Ponadto, prof. Marek Rękas wskazał, iż „Jednocześnie pragnę zaznaczyć, iż umożliwiając stosowanie implantu deksametazonu w schemacie PRN należy mieć na uwadze, że zgodnie z dostępnymi obserwacjami praktyki klinicznej tak, jak u części pacjentów w początkowym okresie leczenia może być korzystne podanie pierwszych trzech iniekcji w odstępie krótszym niż 6 miesięcy, tak u części pacjentów uzyskana odpowiedź na pierwsze podanie implantu może utrzymywać się nawet 8-9 miesięcy. Co więcej, w długim okresie leczenia obserwowane jest wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami leku:

- publikacja Boyer⁸ (...) – badanie MEAD z 36 miesięcznym okresem obserwacji wskazuje na średnią liczbę iniekcji 3,6
- publikacja Malcles⁹ (...) – badanie z 36-miesięcznym okresem obserwacji wskazuje na średnią liczbę iniekcji 3,6 – średni czas do kolejnej iniekcji wyniósł 7,3 miesiąca i, zgodnie z wnioskami autorów, średnia liczba iniekcji w ciągu roku zmniejszała się z czasem, podczas gdy średni czas do ponownego leczenia wydłużał się
- publikacja Iglicki (...) – badanie z 24 miesięcznym okresem obserwacji wskazuje na średnią liczbę iniekcji 3,1 i 3,9
- publikacja Akinin (...) – badanie z 18 miesięcznym okresem obserwacji wskazuje średnią liczbę iniekcji 1,5”.

5.4.2.3. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania badań, odnaleziono jedno badanie: OZRY i Rosenblatt 2019. Dodatkowo uwzględniono publikacje Guigou 2015, Boyer 2014, Malcles 2017, Bucolo 2018 i Escobar-Barranco 2015, wskazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki w uzasadnieniu dla proponowanych zmian przekazanych wraz ze zleceniem MZ oraz w ramach opinii eksperckiej przekazanej Agencji.

⁵ Bucolo 2018 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.4.2.3. niniejszego opracowania

⁶ Guigou 2015 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.4.2.3. niniejszego opracowania

⁷ Escobar-Barranco 2015 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.4.2.3. niniejszego opracowania

⁸ Boyer 2014 – publikacja opisana w ramach rozdz. 5.4.2.3. niniejszego opracowania

⁹ Malcles 2017 - publikacja opisana w ramach rozdz. 5.4.2.3. niniejszego opracowania

OZDRY (Ramu 2015)

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stałego odstępu między kolejnymi podaniami produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) vs dawkowanie w schemacie pro-re-nata (PRN) u pacjentów z DME.

Badanie zaprojektowano jako RCT, wielośrodkowe (5 ośrodków w Wielkiej Brytanii), z randomizacją 1:1 – hipoteza badawcza: non-inferiority. Do badania włączano dorosłych pacjentów z cukrzycą (typu 1 lub 2). Kluczowe kryteria kwalifikacji oka do badania obejmowały:

- najlepiej skorygowaną ostrości wzroku wg ETDRS równą 73–34 (20/40–20/200);
- wyraźne pogrubienie siatkówki spowodowane DME, przy głównej przyczynie utraty wzroku związanej z centrum plamki;
- grubość siatkówki mierzona na widmie domena OCT >300 µm pomimo leczenia.

Główne kryteria wykluczenia obejmowały:

- niedokrwienie plamki żółtej;
- wcześniejsze leczenie DME za pomocą doszkliskowych lub okołogałkowych sterydów w okresie 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania; terapii anty-VEGF w ciągu ostatniego 1 miesiąca lub lasera w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;
- czynną proliferacyjną retinopatię cukrzycową wymagającą leczenia;
- znaczną zaćmę;
- wcześniejszą wirektomię;
- rozpoznanie jaskry, z wysokim ryzykiem progresji lub nadciśnienie oczne wymagające stosowania co najmniej jednego leku miejscowego;
- współistniejącą chorobę wpływającą na ostrość widzenia w badanym oku.

Do badania włączano jedno oko danego pacjenta. W przypadku, kiedy oboje oczu spełniały kryteria kwalifikacji, do badania włączano, oko z lepszą ostrością wzroku, chyba że pacjent wolał inaczej.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania OZDRY.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Ramu 2015]

Parametr		DEX implant 0,7 mg podawany co 5 miesięcy N=50	DEX implant 0,7 mg podawany w schemacie PRN N=50
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,8 (11,1)	65,4 (9,8)
BCVA ETDRS (SD)		57,5 (9,5)	61,2 (8,6)
Średnia centralna grubość siatkówki CRT (SD)		479,8 (128,4)	466,7 (144,1)
Wcześniejsze leczenie	terapia laserem n (%)	46 (92)	48 (96)
	fotokoagulacja n (%)	14 (28)	8 (16)
	anty-VEGF n (%)	17 (34)	17 (34)
	sterydy n (%)	5 (10)	3 (6)

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako różnicę między stałym dawkowaniem a schematem PRN w średniej zmianie BCVA względem początku badania. Analiza ITT wykazała MD¹⁰ = -0.34 (95% CI: -5.49, 4.81). Pomimo, że przedział ufności przekroczył margines non-inferiority o pół litery, nie odnotowano podobnych obserwacji w analizie PP lub analizie wrażliwości ITT post-hoc opartej na metodzie LOCF (ang. last observation carried forward).

W ramach oceny ostrości widzenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi ramionami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁰ w publikacji nie podano wprost miary efektu [„The ITT analysis effect estimate was - 0.34 (-5.49, 4.81)“].

Tabela 9. Porównanie skuteczności stałego częstotliwości podawania vs schemat PRN Ozurdex [Ramu 2015]

Punkt końcowy		DEX implant 0,7 mg podawany co 5 miesięcy N=50	DEX implant 0,7 mg podawany w schemacie PRN N=50	OR (95% CI)
BCVA (litery wg ETDRS) n (%)	Poprawa o ≥ 10 liter	12 (24)	11 (23)	0.82 (0.3, 2.3)
	Poprawa o ≥ 15 liter	7 (14)	4 (8)	1.3 (0.33, 5.40)
	Poprawa o ≥ 5 i ≤ 15 liter	14 (29)	12 (25)	1.3 (0.50, 3.36)
	Stabilizacja (≤ 15 liter)	42 (86)	44 (92)	0.56 (0.15, 2.18)
	Brak zmiany (zmiana ± 4 litery)	17 (35)	21 (44)	0.7 (0.3, 1.7)
	Pogorszenie o ≥ 5 i ≤ 15 liter	4 (8)	7 (15)	0.65 (0.17, 2.60)
	Pogorszenie o ≤ 15 liter	7 (14)	4 (8)	1.76 (0.46, 6.76)

W ramach oceny średniej zmiany grubości pola centralnego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu podawania co 5 miesięcy. Liczba iniekcji na pacjenta była wyższa w ramieniu ze schematem dawkowania co 5 miesięcy.

Tabela 10. Porównanie skuteczności stałego częstotliwości podawania vs schemat PRN Ozurdex cd. [Ramu 2015]

Punkt końcowy		DEX implant 0,7 mg podawany co 5 miesięcy N=50	DEX implant 0,7 mg podawany w schemacie PRN N=50	MD (95% CI)
Grubość pola centralnego; średnia (SD) [μm]	Zmiana względem początku badania	- 179.9 (172.4)	- 90.1 (96.2)	- 71.34 (-117.33, - 25.34)
Liczba iniekcji na pacjenta	Średnia (SD)/mediana (IQR)	2.86 (0.45)/3 (3, 3)	2.60 (0.70)/3 (2, 3)	0.26 (0.03, 0.49)

Wyniki bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe (IOP) $>30\text{mmHg}$ wyniósł 20% w ramieniu z podaniem co 5 miesięcy i 34% w ramieniu PRN. 64% (18/28) pacjentów, u których rozpoczęto obniżanie IOP lekami miejscowymi kontynuowało leczenie do końca uczestnictwa w badaniu. Żaden pacjent nie wymagał interwencji chirurgicznej w związku z podwyższonym IOP.

Spośród łącznie 34 pacjentów z fakijnymi soczewkami w ramieniu z dawkowaniem co 5 mies. u 27 (79%) wykazano początek lub progresję zaćmy. W ramieniu PRN spośród 39 pacjentów z fakijnymi soczewkami, u 30 (77%) pacjentów wykazano progresję.

Odnotowano jeden przypadek odwarstwienia siatkówki w ramieniu PRN i jeden przypadek zapalenia wnętrza gałki ocznej w ramieniu ze stałym odstępem między kolejnymi podaniami, oba zdarzenia zostały zgłoszone jako związane z interwencją.

Wnioski autorów badania

Zdaniem autorów publikacji wyniki badania zapewniają dane sugerujące, że 5-miesięczne stałe dawkowanie jest nie gorsze od leczenia PRN pod kontrolą OCT w obu kategoriach wyniku wizualnego i profilu bezpieczeństwa.

Rosenblatt 2019

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantu z deksametazonem w leczeniu DME w rzeczywistych warunkach, dalsze porównywanie wyników według czasu trwania DME, wcześniejszego stanu leczenia i kontrola cukrzycy.

Kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów z DME z 25 ośrodków klinicznych w Europie i Izraelu. Włączano pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1 lub 2 i DME z centralną grubością plamki żółtej (CMT) $300\ \mu\text{m}$ lub więcej. U wszystkich włączonych pacjentów BCVA w badanym oku oceniono na 20/200 (35 liter). Wykluczano pacjentów z dodatkowymi chorobami okulistycznymi, które mogą mieć wpływ na BCVA (np. zaawansowane zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, zakrzep żyły siatkówki, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, jaskra lub nadciśnienie oczne, neuropatia nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki), z wcześniejszym urazem oka lub jakąkolwiek operacją (inną niż usunięcie zaćmy) lub osoby reagujące na steroidy. Ponadto, wykluczano także pacjentów, którzy nie więcej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania otrzymali doszkliskowe podanie triamcynolonu lub nie więcej niż miesiąc w przypadku bewacyzumabu, ranibizumabu lub afliberceptu. Do badania włączono 340 oczu (287 pacjentów), z czego 50,2% (171 oczu) uzyskało więcej niż 1 dawkę.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 1 dawkę (do 1 oka), włączonych do badania Rosenblatt 2019.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Rosenblatt 2019]

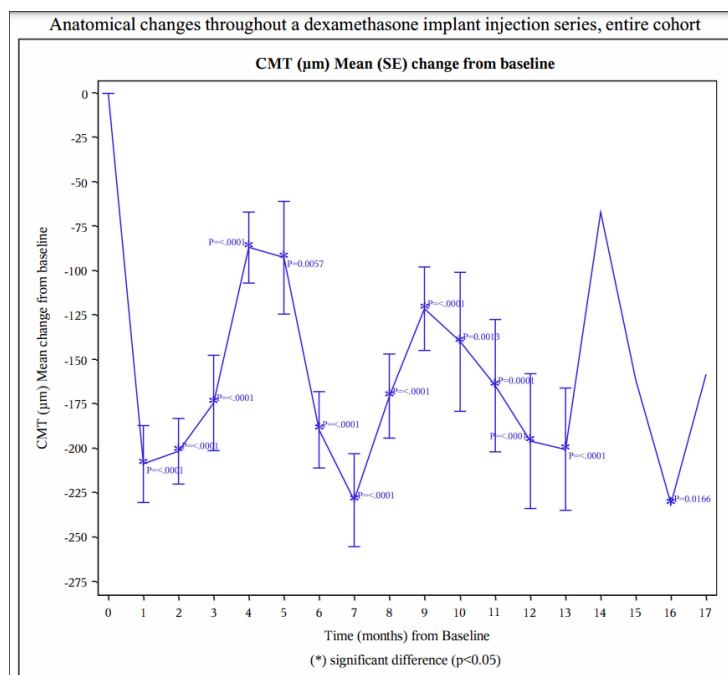
Parametr	DEX implant 0,7 mg N=171 oczu (u 150 pacjentów)
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,26 (8,58) (zakres: 24,00-89,00)
Średni początkowy wynik ETDRS (SD)	57,46 (13,11)
Średnia początkowa CMT (SD)	519,2 (152,7) μm
Brak wcześniejszego leczenia DME, n (%)	53 (31,0)

W ramach ww. subpopulacji 150 pacjentów otrzymało łącznie 444 wstrzyknięcia do 171 oczu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba podań deksametazonu [Rosenblatt 2019]

Parametr	Subpopulacja pacjentów z więcej niż jednym wstrzyknięciem N=171 (u 150 pacjentów)	
Liczba podań (%)	2	106 (62,0)
	3	45 (26,3)
	4	12 (7,0)
	5	3 (1,8)
	6	2 (1,2)
	7	2 (1,2)
	8	1 (0,6)
Średnia liczba podań w 1. roku (SD)	2,39 (0,5)	
Średnia liczba podań w 2. roku	0,18 (0,6)	
Średnia liczba podań w 3. roku	0,03 (0,2)	
Średni odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami	145 (24,5)	

Średnia zmiana CMT wyniosła -151 (SD: 197) μm .

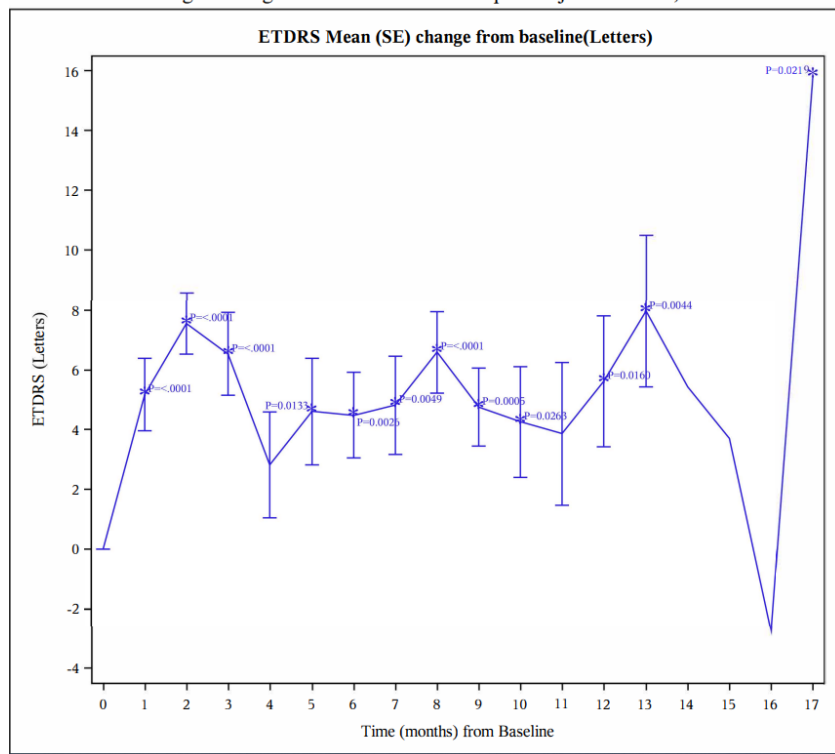


Rysunek 5. Średnia zmiana grubości centrum plamki żółtej (CMT) względem wartości początkowej [Rosenblatt 2019]

Poprawa o 15 i 10 liter w skali ETDRS wystąpiła odpowiednio w 20,5% (n=35) i 35,7% (n=61) oczu, natomiast 7,0% (n=12) straciło ponad 15 liter wg ETDRS w BCVA, a 12,3% (n=21) straciło 10 liter.

Appendix Figure 3

Functional changes throughout a dexamethasone implant injection series, entire cohort



Rysunek 6. Średnia zmiana w BCVA wg EDTRS względem wartości początkowej [Rosenblatt 2019]

Nie stwierdzono przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej ani odwarstwienia siatkówki. Odsetek AEs związanych z ciśnieniem śródgałkowym (IOP) był stosunkowo niski, a 52 iniekcje (6,8%) skutkowały wzrostem IOP powyżej 10 mmHg i 7 iniekcji (0,9%) skutkowało końcowym IOP większym niż 35 mmHg. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski autorów badania

Zdaniem autorów badanie pokazuje korzyści płynące z podania implantu doszkliskowego z deksametazonem w różnych podgrupach pacjentów z DME, przy stosunkowo niskiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Implant z deksametazonem można uznać za realną opcję leczenia w szerokim zakresie u szeregu pacjentów z DME. Należy rozważyć skrócenie odstępów między zabiegami lub stosować schemat leczenia PRN w celu utrzymania i maksymalizacji korzyści klinicznych.

Szczytową poprawę w badaniu obserwowano ok 3 miesiące po wstrzyknięciu implantu, która następnie zanikała w czasie.

Ograniczenia

- Pacjenci włączeni do badania byli leczeni w różnych ośrodkach z różnym okresem obserwacji oraz z zastosowaniem różnych strategii leczenia, co powodowało wystąpienie dużej heterogeniczności populacji włączonej do badania. Niektóre wyniki mogą być maskowane przez stosunkowo dużą heterogeniczność pomiędzy pacjentami.
- Ostrość wzroku ekstrapolowano ze skali analogowej Snellena do EDTRS, co może wiązać się z mniejszą precyzją oszacowania „zysków i strat liter”.

Guigou 2015

Celem badania była ocena skuteczności stosowania implantu z deksametazonem w leczeniu DME.

Do badania włączano pacjentów z DME, którzy otrzymali co najmniej jedno podanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego i byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana BCVA względem wartości początkowych oceniana za pomocą

tablic ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), natomiast do drugorzędowych punktów końcowych należały zmiany centralnej grubości siatkówki (ang. central retinal thickness, CRT), ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure, IOP) oraz progresja katarakty. Wszyscy pacjenci byli oceniani na początku badania, a następnie po 1, 2, 4 i 6 miesiącach.

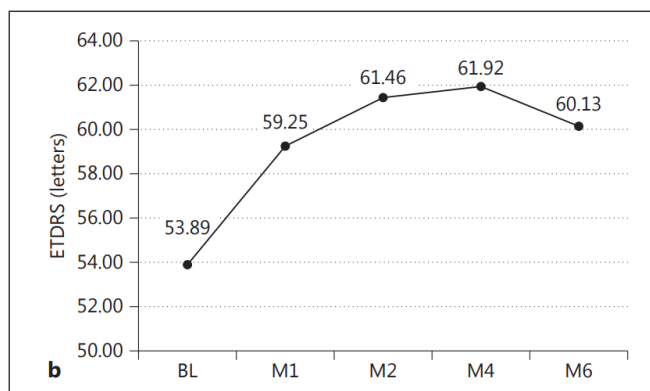
W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji włączonej do badania Guigou 2015.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Guigou 2015]

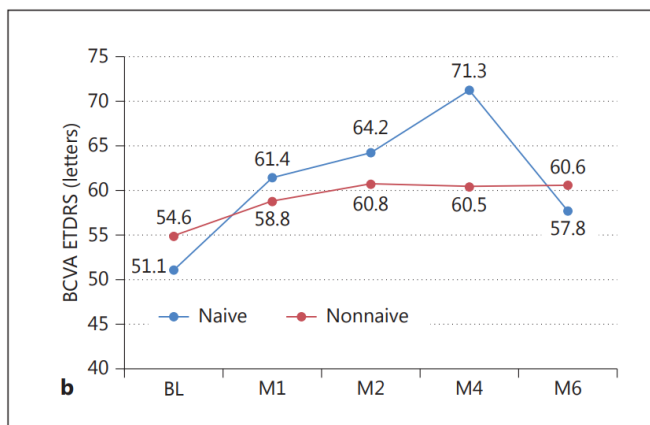
Parametr	DEX implant 0,7 mg N=78 oczu (78 pacjentów)
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,6 (9,9) (zakres: 44-87)
Odsetek mężczyzn	50%
Średni początkowy wynik ETDRS	53,9 ± 15,3
Średnia początkowa CRT	537,6 ± 167,6 µm
Średnie IOP	16,1 ± 4,7 mm Hg
Brak wcześniejszego leczenia DME, n (%)	16 (20,5)

W trakcie leczenia deksametazonem podanym w postaci implantu, stwierdzono poprawę BCVA: w 1. miesiącu średnio osiągnięto 59,2 ± 15,5 liter, w 2. miesiącu: 61,5 ± 13,2 liter, w 4. miesiącu: 61,9 ± 13,4 liter i 60,1 ± 16,9 liter w 6. miesiącu obserwacji. U wszystkich pacjentów BCVA wzrosła od pierwszego miesiąca (średni przyrost wyniósł 5,3 litery w stosunku do wartości wyjściowej), następnie osiągnięto stabilność między 2 a 4 miesiącem obserwacji (średnia poprawa względem baseline wyniosła 7,6 i 8 liter), a do 6 mies. obserwacji poprawa BCVA nie była już tak wyraźna (średni przyrost wyniósł 6,2 litery w stosunku do wartości wyjściowej).

Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



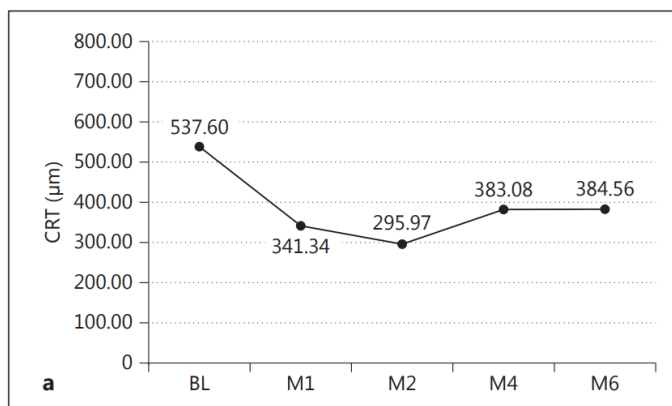
Rysunek 7. Zmiany średniej ostrości widzenia podczas leczenia deksametazonem w implancie (BL – baseline; M – miesiąc) [Guigou 2015]



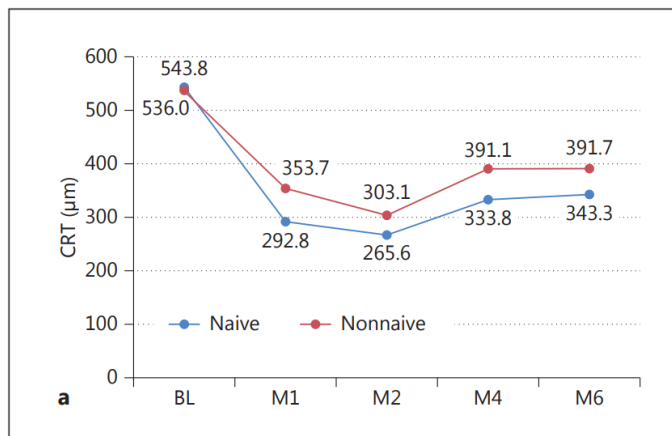
Rysunek 8. Zmiany średniej ostrości widzenia podczas leczenia deksametazonem w implancie, pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. naive) i wcześniej leczeni (ang. nonnaive) w kierunku DME (BL – baseline; M – miesiąc) [Guigou 2015]

Średnia CRT wynosiła $341,3 \pm 81,4$, $295,9 \pm 69,3$, $383,1 \pm 137,9$ i $384,6 \pm 125,1$ μm odpowiednio w 1., 2., 4. i 6. miesiącu obserwacji, a średnie zmniejszenie CRT wyniosło 196,3, 241,7, 154,5 i 153 μm w odpowiednio miesiącach: 1, 2, 4 i 6. U wszystkich pacjentów CRT zmniejszyła się o co najmniej 50 μm , a 50% pacjentów osiągnęło grubość poniżej 290 μm podczas całego okresu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 9. Zmiany średniej CRT podczas leczenia deksametazonem w implantach (BL – baseline; M – miesiąc) [Guigou 2015]

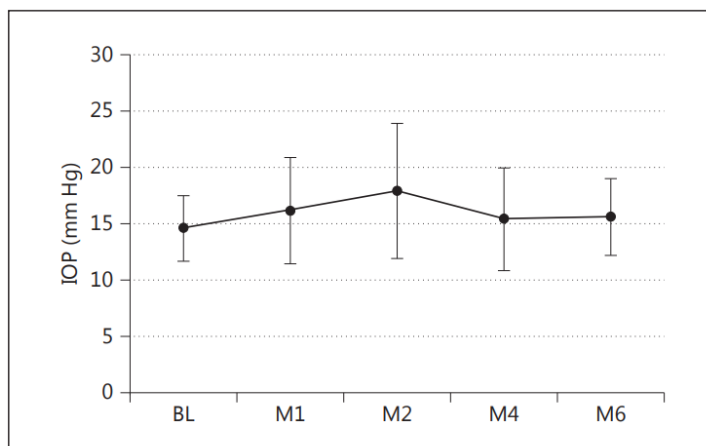


Rysunek 10. Zmiany średniej CRT podczas leczenia deksametazonem w implantach, pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. naive) i wcześniej leczeni (ang. nonnaive) w kierunku DME (BL – baseline; M – miesiąc) [Guigou 2015]

Pacjenci nie otrzymali ponownego wstrzyknięcia leku Ozurdex przed szóstym miesiącem i nie odnieśli korzyści z leczenia ratunkowego ze względu na fakt, że wszyscy pacjenci wykazywali poprawę anatomiczną. Po szóstym miesiącu niektórym pacjentom ponownie podawano Ozurdex lub anti-VEGF zgodnie z połączonymi kryteriami ponownego leczenia, jednakże w badaniu nie przedstawiono żadnych wyników w tym zakresie.

Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym był krwotok podspojówkowy – wystąpił u 20 pacjentów (27%). Krwotoki do ciała szklonego zgłoszono u 2 pacjentów (2,6%), ale nie stwierdzono powikłań siatkówkowych i, według autorów badania, miały one niewielkie znaczenie. Podkreślono jednak, że krótki okres obserwacji, wskazując, że wyniki mogą się różnić w dłuższym okresie obserwacji. Nadciśnienie gałki ocznej ≥ 25 mmHg było przejściowe, raportowano je u 11,7% pacjentów, maksymalna wartość IOP stwierdzana była w 2. miesiącu obserwacji, a następnie dochodziło do stopniowego obniżania ciśnienia w gałce ocznej.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 11. Średnia zmiana IOP (BL – baseline; M – miesiąc) [Guigou 2015]

Wnioski autorów badania: lek Ozurdex wydaje się korzystny w leczeniu DME. Autorzy badania, na podstawie wyników innych publikacji, wskazują, że zwlekanie z podaniem kolejnej daki DEX dłużej niż 5 miesięcy nie wydale się konieczne. Podkreślają, iż zbyt duże opóźnienie między podaniem drugiej iniekcji DEX wiąże się z ryzykiem nawrotu DME, spadkiem BCVA oraz mniejszą korzyścią anatomiczną i funkcjonalną pod koniec obserwacji niż po leczeniu anti-VEGF.

Ograniczenia:

- nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących kolejnego podania deksametazonu.

Boyer 2014 – badanie RCT

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu podawanego w postaci implantu doszklstkowego w dawkach 0,7 mg i 0,35 mg w leczeniu pacjentów z DME. Pacjenci zostali zrandomizowani 1:1:1 i otrzymali implant DEX w dawce 0,7 mg, implant DEX w dawce 0,35 mg lub leczenie fikcyjne (ang. sham). Okres obserwacji wyniósł 3 lata.

Zgodnie treścią programu lekowego B.70 oraz ChPL Ozurdex deksametazon podawany jest w dawce 0,7 mg, ponadto, zgodnie z informacjami na stronie EMA dostępna jest jedna prezentacja leku Ozurdex (deksametazon) w implancie: w dawce 0,7 mg. W związku z powyższym, w nienijszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla tej dawki (tj. 0,7 mg).

Kryteria kwalifikacji obejmowały: wiek ≥ 18 lat, zdiagnozowaną cukrzycę typu 1 lub 2, do badania włączono pacjentów z obrzękiem płamki związanym z retinopatią cukrzycową i wcześniej leczonych farmakologicznie lub laserowo. Włączono również pacjentów nieleczonych wcześniej, którzy odmówili leczenia laserowego lub którzy w opinii badacza nie odnieśliby korzyści z leczenia laserowego. Kryteria włączenia obejmowały także: BCVA w badanym oku ocenione wg ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study method) między 34 a 68 liter (20/200 – 20/50) oraz grubość centralnej siatkówki (CRT) w centralnym podpolu płamki o średnicy 1 mm badanego oka wynosząca $\geq 300 \mu\text{m}$. Pacjenci włączeni do badania mogli otrzymywać kolejne dawki deksametazonu nie częściej niż co 6 miesięcy, maksymalnie 7 dawek w okresie 3 lat.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji włączonej do badania Boyer 2014.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Boyer 2014]

Parametr	DEX implant 0,7 mg N=351
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,5 (8,3) (zakres: 33-85)
Średni początkowy wynik ETDRS (SD)	56,1 (9,9)
Średnia początkowa CRT (SD)	463,0 (157,1) μm
Brak wcześniejszego leczenia DME, n (%)	104 (29,6%)

Mediana ilości dawek, którą otrzymali pacjenci w trakcie okresu obserwacji w grupie DEX implant 0,7 mg, wyniosła 4. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie, średnia ilość przyjętych dawek DEX w implancie (0,7 mg) wyniosła 5,0. Maksymalną ilość dawek DEX (0,7 mg) otrzymało 9% pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Liczba dawek deksametazonu [Boyer 2014]

Liczba przyjętych dawek DEX	DEX implant 0,7 mg N=347
1, n (%)	44 (12,7)
2, n (%)	54 (15,6)
3, n (%)	39 (11,2)
4, n (%)	42 (12,1)
5, n (%)	49 (14,1)
6, n (%)	88 (25,4)
7, n (%)	31 (8,9)
Średnia (SD)	4.1 (2,0)
Mediana	4

Ograniczenia:

- w badaniu nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa DEX w postaci implantu doszklistkowego w subpopulacjach w podziale na liczbę podanych implanów.

Malcles 2017

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu podawanego w postaci implantu doszklistkowego w leczeniu pachentów z DME w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badaniem objęto oczy kolejnych pacjentów, u których w okresie od lipca 2011 do grudnia 2014 roku, z powodu DME wszczepiono deksametazon w postaci implantu doszklistkowego (dawka 0,7 mg). Głównym ocenianym w badaniu punktem końcowym była średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych (ang. baseline), poza tym oceniano średnią zmianę CMT, liczbę iniekcji oraz zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs). Średni okres obserwacji wynosił 16 miesięcy (zakres: 1-40), natomiast w przypadku 31 oczu okres obserwacji wyniósł ponad 30 miesięcy.

U 4 pacjentów (z 128 włączonych do badania) deksametazon w postaci implantu został zastosowany jako pierwsza linia leczenia zamiast terapii anti-VEGF z powodu niedawno przebytego zawału serca (u 3 pacjentów lub niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (1 pacjent).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę populacji włączonej do badania Malcles 2017.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [Malcles 2017]

Parametr	DEX implant 0,7 mg N=128 oczu (89 pacjentów)
Wiek, średnia [lata]	66,2 (zakres: 33–91)
Liczba mężczyzn, n (%)	45 (50,6)
Średni początkowy wynik ETDRS	50,5 (20/100) (SD = 20,8)
Średnia początkowa grubość dołka, μm (SD)	450 (SD = 175,3)
Brak wcześniejszego leczenia DME, n (%)	34 (26,6)

W całym okresie obserwacji, po zastosowaniu implantu z deksametazonem, stwierdzono istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku względem wartości początkowych. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku wzrosła średnio o 3,6 litery w 2. miesiącu obserwacji ($p=0,005$), o 4,2 litery w 12. miesiącu ($p=0,006$), o 5,3 w 24. miesiącu ($p=0,007$) i o 9,5 litery w 36. miesiącu obserwacji ($p=0,023$). Odsetek oczu, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 15 liter w stosunku do wartości początkowej, wyniósł 25,4% w 36. miesiącu. Średnia grubość centralnej plamki zmniejszyła się z 451 mm do 289 mm w miesiącu 2. ($p=0,001$), do 370 mm w 12. miesiącu ($p=0,001$), do 377 mm w 24. miesiącu ($p=0,004$) i do 280 mm w 36. miesiącu ($p=0,001$).

W 36 miesięcznym okresie obserwacji, średnia liczba dawek deksametazonu w postaci implantu, którą przyjęli pacjenci włączeni do badania wyniosła 3,6 (95% CI: 3; 4), a średni czas do podania kolejnej dawki wyniósł 7,3 mies. (95% CI: 6,5; 9,1). Autorzy badania podkreślili, iż średnia liczba wstrzyknięć w ciągu roku zmniejszała się z czasem, podczas gdy logicznie rzecz biorąc, średni czas do ponownego leczenia

wydłużał się. W 3-letnim okresie obserwacji, czas do podania kolejnej dawki był istotnie statystycznie u pacjentów wcześniej nieleczonych ($p=0,0464$), co prowadziło do nieznacznie mniejszej liczby wstrzyknięć na rok (różnice nieistotne statystycznie) u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z pacjentami wcześniej leczonymi w kierunku DME ($p=0,4855$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba dawek deksametazonu oraz średni czas do podania kolejnej dawki [Malcles 2017]

Populacja	Okres obserwacji	DEX implant 0,7 mg	
		Średnia liczba iniekcji (95% CI)	Średni czas do kolejnej iniekcji [mies.] (95% CI)
Ogólna, N=128 oczu (89 pacjentów)	I rok	1,5 (1,4–1,7)	5,7 (4,8–6,7)
	II rok	1,4 (1,2–1,5)	7,5 (6,5–8,5)
	III rok	1,1 (0,7–1,4)	10 (8,1–11,9)
Oczy wcześniej nielezione, n=34	I rok	1,5 (1,2–1,8)	7,1 (4,6–9,5)
	II rok	1,1 (0,7–1,5)	9,5 (6,9–12,2)
	III rok	1,0 (0,2–1,9)	15,1 (9,1–21,1)
Oczy wcześniej leczone, n=94	I rok	1,6 (1,4–1,7)	5,5 (4,5–6,5)
	II rok	1,5 (1,2–1,7)	7,0 (5,9–8,0)
	III rok	1,1 (0,7–1,5)	9,2 (7,2–11,1)

Ogółem, w 10% oczu doszło do przejściowego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP ≥ 25 mmHg), a z 47% oczu fakijnych usunięto zaćmę. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe) wynosiła 2% ($n = 2$).

Wnioski autorów badania: deksametazon stosowany w postaci implantu podawany w rzeczywistych warunkach klinicznych wydaje się być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu DME. Autorzy badania wskazują na długoterminowe, znaczące klinicznie korzyści przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Ograniczenia:

- nie przedstawiono wyodrębnionych wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na subpopulacje, które otrzymały różną liczbę iniekcji deksametazonu podawanego w postaci implantu;
- nie przedstawiono wyodrębnionych wyników dla pacjentów, u których wystąpiły wcześniej incydenty sercowo-naczyniowe.

Escobar-Barranco 2015

Celem badania była ocena efektywności leczenia deksametazonem w dawce 0,7 mg w odpornej na leczenie lub nielezionej wcześniej rozproszonej postaci DME.

Kryteria włączenia:

- pacjenci z rozproszonym DME (rozproszenie widoczne w angiografii fluoresceinowej);
- pacjenci z cukrzycą z co najmniej jednym okiem z wartością VA (ang. visual acuity) pomiędzy 15 a 72 liter ETDRT (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) i centralnym zgrubieniem plamki (ang. central maculát thickness, CMT) większym niż 300 μm ocenionym za pomocą badania OCT;

Pacjenci rekrutowani byli do badania od czerwca 2011 do stycznia 2012 roku. Do badania włączono ostatecznie 76 pacjentów: 40 pacjentów z oporną na wcześniejsze leczenie DME (grupa *refractory*) oraz 36 pacjentów wcześniej nieleczonych (grupa *naive*). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy.

- Pacjenci byli monitorowani przez ocenę VA za pomocą liter ETDRS oraz poprzez badanie okulistyczne i badanie OCT (po 1 i 3 tygodniu oraz po 2 miesiącach). Dodatkowo pacjenci odbywali comiesięczne wizyty oraz raz na kwartał poddani byli angiografii.
- Ponowne podanie DEX odbywało się po 3 miesiącach, jeśli CMT było wyższe niż 150 μm (w porównaniu z najniższą zarejestrowaną wartością) lub jeśli wykazano utratę więcej niż 10 liter w skali ETRDS.
- Pacjentów wyłączano w trakcie badania z powodu:

- o wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (do >35 mm Hg) pomimo stosowania leków przeciwko jaskrze;
- o zdarzeń niepożądanych, takich jak: odwarstwienie siatkówki lub przerwanie ciągłości płamki;
- o utraty VA większej niż 20 liter ETRDT;
- o decyzji pacjenta o odejściu z badania.

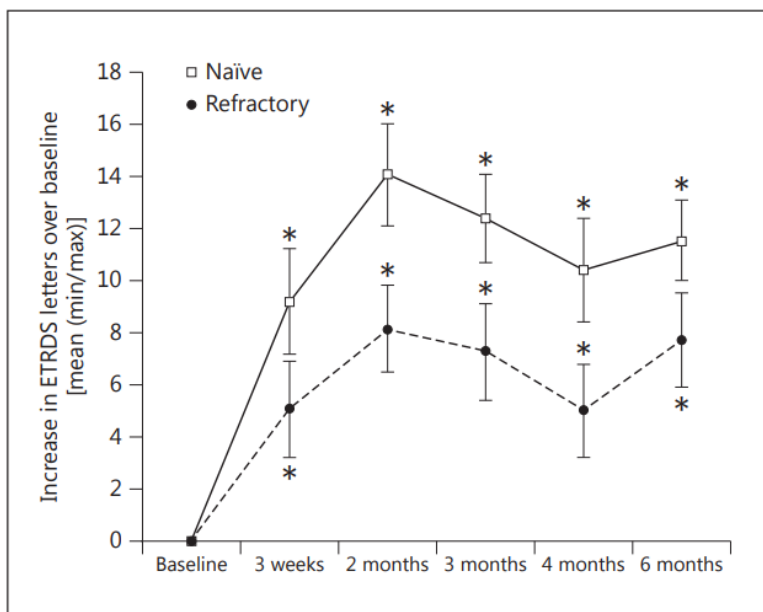
Około 53% pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła ok. 65 lat w każdej z grup (tj. *refractory* i *naïve*). Pacjenci chorowali na cukrzycę co najmniej 11 lat.

Wyniki

Pacjenci w badaniu byli oceniani pod kątem zmiennych VA, CMT oraz TMV (całkowita objętość płamki), co miesiąc przez 6 miesięcy.

W obu grupach (tj. *refractory* i *naïve*) stwierdzono istotną statystycznie poprawę wartości VA względem wartości początkowych ($p < 0,0001$). Największą poprawę odnotowano po 2 miesiącach od przyjęcia pierwszej dawki deksametazonu. Zarejestrowano wzrost o 14 liter ($p < 0,001$) w porównaniu z wartością wyjściową w grupie nieleczonej uprzednio oraz wzrost o 8 liter w grupie odpornej na poprzednie terapie. Po 2 miesiącu wartości VA zaczęły się zmniejszać (nie wynosiły mniej niż wartości pierwotne), następnie zaczęły ponownie wzrastać po kontroli 6 miesięcznej. W porównaniu z danymi wyjściowymi, wartości VA po leczeniu implantem DEX były istotnie wyższe w grupie nieleczonej wcześniej niż w grupie po uprzednim leczeniu innymi terapiami.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 12. Średnia zmiana VA względem wartości początkowych [Escobar-Barranco 2015]

Nie zaobserwowano istotnych różnic w wartościach CMT i TMV pomiędzy grupami w porównaniu do wartości wyjściowej przed zastosowaniem DEX. Jednak w obu grupach wartości CMT i TMV uległy znaczącej zmianie ($p < 0,001$). Najwyższy spadek wartości zaobserwowano w 2 miesiącu i wynosił: CMT: $-361,77 \mu\text{m}$, $p < 0,001$, oraz TMV: $-2,95 \text{ mm}^3$, $p \leq 0,001$. Wartość CMT zmniejszyła się z $600,8 \mu\text{m}$ na początku badania do $235,2 \mu\text{m}$ po 2 miesiącach ($p < 0,001$) w grupie odpornej na poprzednie leczenie oraz z $569 \mu\text{m}$ na początku badania do $273,9 \mu\text{m}$ po 2 miesiącach ($p < 0,001$) w grupie nieleczonej wcześniej. W wartościach TMV, podobnie jak CMV, po 2 miesiącu nastąpił wzrost wartości i spadek po 6 miesiącach.

W obu grupach liczba zabiegów podania DEX była podobna. Ilość oczu wymagająca ponownego podania deksametazonu wynosiła 32 (80%) pacjentów w grupie odpornej na leczenie oraz 25 (69,4%) w grupie nieleczonej wcześniej.

Skumulowany odsetek pacjentów, którzy otrzymali DEX po raz drugi w 6 miesiącu wynosił 56% w grupie nieleczonej i 75% w grupie odpornej na leczenie. Mediana czasu pomiędzy pierwszym a drugim podaniem DEX wynosiła 4 miesiące (5 miesięcy w grupie nieleczonej i 4 miesiące w grupie odpornej na leczenie). Najczęściej ponowne podanie DEX następowało w 4 miesiącu badania (w grupie nieleczonej dla 8 oczu

i w grupie odpornej na leczenie dla 14 oczu). Tak samo w przypadku trzeciego podania DEX: w grupie nieleczzonej dla 5 oczu i w grupie odpornej na leczenie dla 2 oczu.

W 6 oczach (7,9%) odnotowano tymczasowy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego o ponad 10 mmHg powyżej wartości wyjściowej. Zdarzenie to występowało istotnie częściej u pacjentów w grupie nieleczzonej wcześniej niż w grupie odpornej na leczenie (4 (11,1%) vs. 2 (5%); $p=0,414$). U dwóch badanych (2,6%) pojawiła się zaćma, w dwóch oczach (2,6%) wystąpił krwotok siatkówkowy, a w 3 (3,9%) krwotok do ciała szklistego (jedno oko z wymienionych wymagało witrektomii).

Wnioski autorów przeglądu:

W obu badanych grupach po leczeniu DEX nastąpiła poprawa VA, zmniejszenie grubości siatkówki oraz zmniejszenie TMV. Maksymalne efekty leczenia zostały osiągnięte w 2 miesiącu badania i wykazywały najlepsze wartości VE, CMT oraz TMV. Po kolejnym podaniu leku (w 4 i 5 miesiącu badania) zobrazowano kolejną poprawę wartości wymienionych wyżej parametrów.

Ograniczenia:

- brak informacji o pacjentach z incydentami sercowo-naczyniowymi;
- nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podziale uwzględniającym częstość podawania kolejnych dawek DEX.

Bucolo 2018 – przegląd systematyczny

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Bucolo 2018

Publikacja	Metodyka	Wyniki
<p>Bucolo 2018 Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie (dane do 10.2017 r) w bazach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PubMed; • SCOPUS; • EMBASE. <p>Przegląd miał na celu określenie efektywności odstępów pomiędzy wielokrotnym doszkliskowym podaniem deksametazonu w postaci implantu w dawce 0,7 mg oraz długoterminowego bezpieczeństwa tego leczenia.</p> <p>P: pacjenci z DME po przyjęciu 2 lub więcej iniekcji deksametazonu doszkliskowo I: deksametazon, doszkliskowo C: nie wskazano O: skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania implantu deksametazonu S: publikacje w języku angielskim, badania o charakterze eksperymentalnym, opisy przypadków (dotyczące ≥ 10 pacjentów / oczu), opisy obserwacji.</p>	<p>Do przeglądu włączono 21 badań: 1 badanie z 2013, 5 badań z 2015, 8 badań z 2016, 7 badań z 2017 r.</p> <p>Jakość włączonych do przeglądu badań została określona przez za pomocą skali MINORS (0- nie zarejestrowane, 1- zarejestrowane, ale niewystarczające, 2 – zarejestrowane i wystarczające). Ryzyko błędu zostało określone za pomocą wytycznych GRADE.</p> <p><u>Wyniki</u></p> <p>Ponowne podanie implantu DEX rozważano w razie potrzeby lub po 3-4 miesiącach od pierwszego podania. Średni odsetek oczu z ponownym leczeniem DEX przed 6 miesiącami od pierwszej iniekcji wynosił $37,4 \pm 25,6\%$ (zakres: 0-86,7%). Średni czas do ponownej iniekcji wynosił 5,3 \pm 0,9 miesięcy, z szacowaniem średniej ilości iniekcji wynoszącym 1,3 na 6 miesięcy. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy czasem ponownej iniekcji, a charakterystyką pacjentów (tj.: wiek, czas trwania choroby, długość obserwacji, liczba oczu poddanych leczeniu, liczba iniekcji implantów DEX czy wyjściowej wartości BCVA).</p> <p>Liczba iniekcji była istotnie statystycznie związana z czasem trwania DME ($R=0,874$, $p=0,001$).</p> <p>Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang best corrected visual acuity, BCVA) i CRT w większości badań były obserwowane do 6 miesięcy (9 badań posiadało dłuższy czas obserwacji, natomiast jedno badanie zawierało wyniki obserwacji w krótszym czasie – miesiąc). Wartości BCVA i CRT były najczęściej podobne i nie wykazywały klinicznych różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami (wyjątkiem było jedno badanie, które opisywało znacząco niższe wartości liter ETDRS). Nie wykazano związku pomiędzy wynikami skuteczności i nasilenia DME. 5 badań wskazywało na poprawę wyników BCVA i CRT po 6 miesiącach od ponownej iniekcji DEX. Badania z dłuższym okresem obserwacji (> 12 mies.) w porównaniu z badaniami o krótszym czasie obserwacji wykazywały niższy odsetek pacjentów poddanych ponownej iniekcji (odpowiednio: 27,8% vs. 32,1%) oraz dłuższy czas pomiędzy wstrzyknięciami implantu DEX (odpowiednio: 5,2 vs. 6,6 miesięcy). Według autorów przeglądu, wyniki świadczą o lepszej skuteczności klinicznej i stabilizacji choroby podczas dłuższego stosowania DEX.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>W analizowanych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości i rodzaju zdarzeń niepożądanych. W dwóch badaniach nie</p>

	<p>zostały zgłoszone działania niepożądane. Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane to wzrost IOP, zaćma (u około 50% pacjentów w 2 badaniach, w pozostałych dotyczyła <10% pacjentów), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (20% pacjentów/oczu). W jednym z badań zarejestrowano występowanie wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego u 30% pacjentów. Wzrost ciśnienia leczono preparatami obniżającymi ciśnienie i lekami przeciwko jaskrze, nie wymagały leczenia chirurgicznego. Inne działania niepożądane, takie jak krwotok siatkówkowy / żylny / podspojówkowy czy neowaskularyzacja siatkówki występowały sporadycznie.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Dowody z badań włączonych do przeglądu sugerują, że powtarzalne podawanie DEX jest skuteczne w łagodzeniu objawów klinicznych oraz stabilizacji DME przy długotrwałym leczeniu. Według dostępnych danych stosowanie implantu DEX jest bezpieczne ze względu na niewielką liczbę doniesień o działaniach niepożądanych. Efekt leczenia był określany na podstawie oceny BCVA, badania z dłuższym okresem obserwacji wykazywały istotną poprawę w tym zakresie. Badania wskazywały na widoczną redukcję CRT podczas leczenia DEX.</p> <p>Podczas porównania wyników przy ponownym podaniu DEX nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem długotrwałego DME, a DME po wcześniejszym leczeniu. Istotne znaczenie miała zależność pomiędzy liczbą iniekcji, a czasem trwania DME. Świadczy to o tym, że niezależnie od stopnia zaawansowania DME, dłuższy czas choroby wymaga częstszych iniekcji DEX. DME trwające długo może wymagać dłuższego leczenia (badania krótkoterminowe nie wykazywały znaczącej skuteczności w porównaniu z badaniami długoterminowymi). Poprawa kliniczna pacjentów może więc nie być zależna od samej częstotliwości iniekcji, ale od wcześniej stabilizacji choroby i stopnia zaawansowania</p> <p><i>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Bucolo 2018 są: brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa DEX w podziale na różne częstotliwości podawania.</i></p>
--	--

5.4.2.4. Liczebność populacji

Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, iż: „Okolo 25-30% na początku leczenia wymaga częstszych wstrzyknięć na początku terapii dexametazonem niż podają to zapisy ChPL. W miarę wysycania tkanki lekiem w tej grupie chorych odstęp między podaniami leku może być wydłużony nawet do 8 - 9 miesięcy. W obecnych zapisach iniekcje można podać po 6 miesiącach, czyli dla tej grupy chorych nie ma zabezpieczonej terapii w programie.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że lekarze kierując się tym spostrzeżeniem nie chcą stosować leku, gdyż może zaistnieć sytuacja braku możliwości leczenia pacjenta przez 2 miesiące. Obecnie w programie leczonych jest około 345 pacjentów przy pomocy dexametazonu i znane są mi dwa przypadki, które wymagają częstszych iniekcji doszklistkowych. Mając na uwadze podział rynku leków uważam, że dexametazon powinien zajmować około 10% wzorem innych krajów, czyli obecnie powinno być w programie na 7.5 tyś. leczonych około 750 leczonych dexametazonem. Z tego też powodu uważam, że bariery utrudniające stosowanie tej terapii powinny być usunięte, a zmiana nie będzie miała dużego wpływu a koszty programu.

Dodatkowo leczenie dexametazonem wpisuje się w obecną tendencję wydłużania odstępów między podawaniem leków do gałki ocznej.”

5.5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź: od prof. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki. Otrzymałą opinię przedstawił w rozdz. 5.1. niniejszego opracowania.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W rozdz. 8.3. przedstawiono produkty lecznicze zawierające deksametazon w postaci implantu doszklistowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.

Produkt leczniczy Ozurdex (deksametazon) refundowany w ramach programu lekowego B.70 wydawany jest bezpłatnie (poziom odpłatności: bezpłatny).

6.1.1. Liczebność pacjentów

Ze względu na krótki okres, dla którego były dostępne dane dotyczące refundacji produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) we wnioskowanym wskazaniu (od 1 lipca 2021 r. do 30 czerwca 2022 r.) nie było możliwości modelowania liczebności pacjentów z DME stosujących Ozurdex. Tym samym wszystkie przeprowadzone oszacowania zostały oparte na opinii 1 eksperta (ankietowanego przez Agencję), co stanowi ograniczenie niniejszej analizy i wiąże się z niepewnością wyników. Należy mieć także na uwadze, iż w swojej opinii ekspert nie wskazał rozróżnienia w liczebności populacji na lata, tym samym w obu latach analizy uwzględniono te same wartości.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji według ankietowanego przez Agencję eksperta.

Tabela 19. Oszacowanie liczebności populacji w ramach PL B.70 według opinii eksperta klinicznego

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Marek Tadeusz Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Wojskowy Instytut Medyczny
Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME)	Obecna liczba pacjentów w programie B.70	6 382
	Prognozowana liczba leczonych pacjentów po wprowadzeniu proponowanych zmian	7 000
Pacjenci z DME leczeni implantem z deksametazonem	Obecna liczba pacjentów w programie B.70	345
	Prognozowana liczba leczonych pacjentów po wprowadzeniu proponowanych zmian	650-700
Pacjenci z DME, u których stosowane jest ponowne leczenie implantem z deksametazonem	Obecna liczba pacjentów w programie B.70	200
	Prognozowana liczba leczonych pacjentów po wprowadzeniu proponowanych zmian	500-600

6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Mając na uwadze dane uzyskane od eksperta ankietowanego przez Agencję dotyczące prognozowanej liczebności populacji, w oszacowaniach konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów z DME leczonych implantem z deksametazonem (bez ograniczenia do pacjentów stosujących więcej niż 1 dawkę).

Koszty

W przeprowadzonych oszacowaniach uwzględniono następujące koszty:

- koszty produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon),

- koszty podania,
- koszty monitorowania,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego.

Koszt produktu leczniczego Ozurdex przyjęto Zgodnie z danymi NFZ jako [REDAKTOWANE] za 1 implant doszklistkowy z aplikatorem. W ramach przeprowadzonych oszacowań nie testowano wariantu uwzględniającego cenę na podstawie Obwieszczenia MZ.

Koszty podania przyjęto zgodnie z zarządzeniem 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszklistkowej w programie lekowym – 378,56 pkt¹¹.

Zgodnie z zarządzeniem 69/2023/DGL w ramach monitorowania w programie lekowym występują 2 świadczenia:

- Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – DME – kwalifikacja (5.08.08.0000156) – ryczałt roczny (punkty): 409;
- Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – DME – monitorowanie (5.08.08.0000157) - ryczałt roczny (punkty): 249.

W przypadku realizacji programu "Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki" rozliczenie, o którym mowa w ust. 1, dokonywane jest:

- 1) jednorazowo przy kwalifikacji – w oparciu o świadczenia o kodach 5.08.08.0000156 w przypadku pacjentów pozytywnie zakwalifikowanych do programu lekowego;
- 2) każdorazowo przed podaniem leku – w oparciu o świadczenia o kodach 5.08.08.0000157.

Kwalifikacja do programu lekowego w postaci świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (5.08.07.0000023) – wycena punktowa: 338,00.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów, którzy stosowaliby inne leczenie (laser lub wirektomię) odstąpiono od oszacowania kosztów dla komparatorów i konserwatywnie założono, iż pacjenci Ci nie byłoby leczeni.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Ozurdex w leczeniu DME „Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki”.

Proponowane zmiany w programie lekowym umożliwiają podawanie produktu leczniczego Ozurdex w odstępach 4 miesięcznych z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 9 miesięcy.

W ramach przeprowadzonych oszacowań w wariantach podstawowym uwzględniono dawkowanie co 6 miesięcy, natomiast w ramach testowanych wariantów uwzględniono dawkowanie co 4 i co 9 miesięcy.

Uwzględnione warianty

Tabela 20. Zestawienie analizowanych wariantów

Analizowane warianty	
PODST	Podanie Ozurdex co 6 mies, uwzględniona średnia wartość liczebności populacji
MIN	Podanie Ozurdex co 6 mies, uwzględniona minimalna wartość liczebności populacji
MAX	Podanie Ozurdex co 6 mies, uwzględniona maksymalna wartość liczebności populacji
SA1	Podanie Ozurdex co 9 mies, uwzględniona średnia wartość liczebności populacji
SA2	Podanie Ozurdex co 9 mies, uwzględniona minimalna wartość liczebności populacji
SA3	Podanie Ozurdex co 9 mies, uwzględniona maksymalna wartość liczebności populacji
SA4	Podanie Ozurdex co 4 mies, uwzględniona średnia wartość liczebności populacji

¹¹ przyjęto wycenę za 1 punkt równą 1 PLN

Analizowane warianty	
SA5	Podanie Ozurdex co 4 mies, uwzględniona minimalna wartość liczebności populacji
SA6	Podanie Ozurdex co 4 mies, uwzględniona maksymalna wartość liczebności populacji

W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono kosztów włączenia do programu lekowego, ponieważ oceniane zmiany dotyczą jedynie zwiększenia liczby podań w ciągu roku u pacjentów już włączonych do programu oraz pacjentów, którzy w wyniku zmian będą włączani do programu lekowego.

W scenariuszu nowym uwzględniono koszty kwalifikacji do programu lekowego, dla nowych pacjentów.

We wszystkich scenariuszach uwzględniono koszty monitorowania przy kwalifikacji 1 raz w roku, ze względu na konieczność przeprowadzenia angiografii fluoresceinowej.

Prognozowane koszty

Tabela 21. Prognozowane koszty na lata 2023-2024, perspektywa płatnika publicznego, koszt Ozurdex na podstawie danych NFZ [PLN]

Koszty	2023	2024
Scenariusz zakładający brak zmian w PL		
Ogółem	██████████	██████████
Scenariusz zakładający wprowadzenie omawianych zmian w PL		
podstawowy	██████████	██████████
min	██████████	██████████
max	██████████	██████████
SA1	██████████	██████████
SA2	██████████	██████████
SA3	██████████	██████████
SA4	██████████	██████████
SA5	██████████	██████████
SA6	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
podstawowy	██████████	██████████
min	██████████	██████████
max	██████████	██████████
SA1	██████████	██████████
SA2	██████████	██████████
SA3	██████████	██████████
SA4	██████████	██████████
SA5	██████████	██████████
SA6	██████████	██████████

Szacowane inkrementalne roczne wydatki, przy uwzględnieniu kosztu produktu leczniczego Ozurdex na podstawie danych NFZ wyniosą od ██████████ w wariantcie zakładającym podawanie produktu leczniczego Ozurdex co 9 miesięcy, przy uwzględnieniu minimalnej wartości populacji podanej przez eksperta, do ██████████ w wariantcie zakładającym podawanie produktu leczniczego Ozurdex co 4 miesiące, przy uwzględnieniu maksymalnej wartości populacji podanej przez eksperta.

Tabela 22. Prognozowane koszty na lata 2023-2024, perspektywa płatnika publicznego, koszt Ozurdex na podstawie obwieszczenia MZ [PLN]

Koszty	2023	2024
Scenariusz zakładający brak zmian w PL		
Ogółem	3 617 890,80	3 617 890,80
Scenariusz zakładający wprowadzenie omawianych zmian w PL		
podstawowy	7 331 127,00	7 331 127,00
min	7 060 511,00	7 060 511,00
max	7 601 743,00	7 601 743,00
SA1	4 969 588,00	4 969 588,00
SA2	4 782 952,33	4 782 952,33
SA3	5 156 223,67	5 156 223,67
SA4	10 873 435,50	10 873 435,50
SA5	10 476 849,00	10 476 849,00
SA6	11 270 022,00	11 270 022,00
Koszty inkrementalne		
podstawowy	3 713 236,20	3 713 236,20
min	3 442 620,20	3 442 620,20
max	3 983 852,20	3 983 852,20
SA1	1 351 697,20	1 351 697,20
SA2	1 165 061,53	1 165 061,53
SA3	1 538 332,87	1 538 332,87
SA4	7 255 544,70	7 255 544,70
SA5	6 858 958,20	6 858 958,20
SA6	7 652 131,20	7 652 131,20

Szacowane inkrementalne roczne wydatki, przy uwzględnieniu kosztu produktu leczniczego na podstawie obwieszczenia MZ wyniosą od 1,17 mln zł w wariantcie zakładającym podawanie produktu leczniczego Ozurdex co 9 miesięcy, przy uwzględnieniu minimalnej wartości populacji podanej przez eksperta, do 7,65 mln zł w wariantcie zakładającym podawanie produktu leczniczego Ozurdex co 4 miesiące, przy uwzględnieniu maksymalnej wartości populacji podanej przez eksperta.

Wyniki AWB wskazały, że wprowadzenie proponowanych zmian dotyczących zmiany możliwości dawkowania oraz rozszerzenie populacji pacjentów z DME o chorych, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF, będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami płatnika publicznego. Wpływ na wzrost wydatków ma zwiększenie populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Ozurdex (deksametazon) oraz skrócenie odstępu między kolejnymi podaniami (tym samym w ciągu roku podanych zostanie więcej implantów).

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Avery 2016** Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jan;134(1):21-9
- Nicolo 2020** Nicolò M, Musetti D, Marengo M, Cotti L, Bonetto M, Giacomini M, Traverso CE. Real-Life Management of Diabetic Macular Edema with Dexamethasone Intravitreal Implant: A Retrospective Analysis of Long-Term Clinical Outcomes. *J Ophthalmol.* 2020 Apr 10;2020:4860743
- Ramu 2015** Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C, Quartilho A, Prevost AT, Hykin P, Sivaprasad S; OZDRY Study Group. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye (Lond).* 2015 Dec;29(12):1603-12
- Boyer 2014** Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1904-14
- Bucolo 2018** Bucolo C, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Vitale DC, Drago F. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci.* 2018 Dec;138(4):219-232
- Escobar-Barranco 2015** Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2015;233(3-4):176-85. doi: 10.1159/000371770. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25661239.
- Guigou 2015** Guigou S, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E, Rouhette H, Rebollo O, Matonti F. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2015;233(3-4):169-75
- Malcles 2017** Malclès A, Dot C, Voirin N, Agard É, Vié AL, Bellocq D, Denis P, Kodjikian L. REAL-LIFE STUDY IN DIABETIC MACULAR EDEMA TREATED WITH DEXAMETHASONE IMPLANT: The ReIdex Study. *Retina.* 2017 Apr;37(4):753-760.
- Rosenblatt 2019** Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, Kodjikian L, Goldstein M, Habet-Wilner Z, Loewenstein A; ARTES Study Group. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology.* 2020 Mar;127(3):377-393

Rekomendacje kliniczne

- EURETINA 2017** Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185-222.
- Kodjikian 2019** Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, Augustin A, de Smet MD, Chhablani J, Tufail A, García-Layana A, Sudhalkar A, Mathis T. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2019 Nov;29(6):573-584.
- Layana 2020** García Layana A, Adán A, Ascaso FJ, Cabrera F, Donate J, Escobar Barranco JJ, Peralta G, Reyes García R, Rodríguez Maqueda M, Ruiz-Moreno JM, Vinagre I; MOMENTUM-D Study Group. Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: Expert recommendations using a Delphi approach. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Sep;30(5):1042-1052.
- PTO 2017** Michalska-Malecka K., Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki

Pozostałe publikacje

- 69/2023/DGL ZARZĄDZENIE NR 69/2023/DGLPREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 kwietnia 2023 r.zmieniającazarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

ChPL Ozurdex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex (dostęp: 24.04.2023 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 24.04.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (dostęp: 4.05.2023 r.)
Rekomendacja nr 45/2016 z dnia 28 lipca 2016 r.	Rekomendacja nr 45/2016 z 28 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant doszklistkowe z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10: H35.8) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/REK/RP_Ozurdex_45_2016_KW.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon) EAN: 5909990796663, we wskazaniu: leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/SRP/U_278_20160725_stanowisko_74_Ozurdex_w_ref.pdf
55 OT 4221 41 2 021	Raport nr: OT.4221.41.2021, Bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) (ICD10: H36.0) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną w ramach programu lekowego

8. Załączniki

8.1. Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”

Tabela 23. Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
A. LECZENIE PACJENTÓW Z WYSIĘKOWYM ZWYRODNIENIEM PLAMKI ZWIĄZANYM Z WIEKIEM (AMD)		
<p>1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem afliberceptem lub ranibizumabem lub brolicizumabem lub farycymabem</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT; wiek powyżej 45. roku życia; wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; brak dominującego zaniku geograficznego; brak dominującego wylewu krwi; przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwióknienie 	<p>1. Dawkowanie afliberceptu</p> <ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące, następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy; na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp pomiędzy dawkami po fazie nasycenia może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według schematu dawkowania „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”), w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami; w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami 	<p>1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem afliberceptem lub ranibizumabem lub brolicizumabem lub farycymabem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; OCT (optyczna koherentna tomografia); fotografia dna oka; angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego; w przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert

<p>lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: 	<p>doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>2. Dawkowanie ranibizumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka ran bizumabu wynosi 0,5 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia; 3) następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych; 4) odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie; 5) u pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”) odstępy czasowe pomiędzy dawkami po osiągnięciu 	<p>Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu.</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem afliberceptu lub ran bizumabu lub brolicuzumabu lub farycymabu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, b) OCT (optyczna koherentna tomografia), c) opcjonalnie - fotografia dna oka, d) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). <p>Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa wskaźnik odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> — uzyskanie poprawy, — stabilizację choroby, — progresję choroby. <p>Dane gromadzone są w elektronicznym rejestrze monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie
--	---	--

<p>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości < 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące</p> <p>lub</p> <p>b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna);</p> <p>8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji afliberceptu lub ran bizumabu lub brolucizumabu lub farycymabu w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku;</p> <p>9) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);</p>	<p>maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o dwa lub cztery tygodnie. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać;</p> <p>6) w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>3. Dawkowanie brolucizumabu</p> <p>1) zalecana dawka brolucizumabu wynosi 6 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</p> <p>2) leczenie brolucizumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 4 tygodnie (miesiąc) (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu);</p>	<p>elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym rejestrze monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 1.2, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	---

	<p>3) odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać wydłużony do 12 tygodni (3 miesiące) (tj. co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) u pacjentów z brakiem aktywności choroby ocenianej 2 miesiące od serii 3 dawek nasycających leku;</p> <p>4) lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami (wydłużać lub skracać minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych;</p> <p>5) w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>4. Dawkowanie farycymabu</p> <p>1) zalecana dawka farycymabu wynosi 6 mg (0,05 ml roztworu) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</p> <p>2) leczenie farycymabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 4 tygodnie (co miesiąc) (tj. w odstępach co najmniej 28 dni,</p>	
--	--	--

	<p>ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez 4 kolejne miesiące;</p> <p>3) u pacjentów bez aktywności choroby należy podawać farycymab co 16 tygodni (4 miesiące) natomiast u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej po serii 4 dawek nasycających należy podawać lek co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące);</p> <p>4) lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami: wydłużać – jednorazowo maksymalnie o 4 tygodnie - lub skracać minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych;</p> <p>5) w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi lekami stosowanymi w leczeniu AMD:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>5. Wstrzymanie podawania leku</p>	
--	--	--

	<p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none">1) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia);2) rozerwanie siatkówki;3) wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;4) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący);5) brak aktywności choroby, tj., gdy nie stwierdza się wzrostu wielkości zmiany, nowych krwotoków lub wysięków, nawet jeżeli stale istnieją torbiele śródsiatkówkowe lub kanaliki oznaczające zmiany przewlekłe (podawanie leku można odroczyć w przypadku afliberceptu – od drugiego roku leczenia, a w przypadku ranibizumabu, brolicizumabu i farycymabu – od pierwszego roku leczenia). <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>6. Zmiana leku podczas leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem</p> <p>W przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii lekarz prowadzący może zmienić dotychczas podawany lek (pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu) na lek z inną substancją czynną finansowaną w ramach programu, jednak nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku:</p> <ol style="list-style-type: none">a) podanych w ramach programu lekowego – w przypadku pacjentów nowych,b) łącznie – w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu zgodnie z kryteriami włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach	
--	---	--

	<p>jednorodnych grup pacjentów lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</p> <p>Za brak skuteczności terapii należy uznać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pogorszenie ostrości wzroku w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu; <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) utrzymującą się lub cyklicznie nawracającą aktywność choroby, tj. płyn podsiatkówkowy lub obrzęk siatkówki, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu i gdy nie doszło do nieodwracalnych zmian w plamce w postaci dominującego bliznowacenia lub zaniku. <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p>	
B. LECZENIE PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (DME)		
<p>1. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu, farycymabem, ranibizumabem oraz brolucizumabem.</p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub pacjenci leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu otrzymania co najmniej 5 iniekcji anti-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anti-VEGF będzie zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w</p>	<p>1. Dawkowanie leków</p> <p>1.1. Dawkowanie bewacyzumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) Leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); w przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia 	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; 2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) Fotografia dna oka; 4) Angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia angiografia indocyjaninowa) - w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania wraz z uzasadnieniem należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i w rejestrze SMPT do wglądu Zespołu

<p>przypadku pacjentów pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych do decyzji Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia.</p> <p>W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując pacjenta jako pierwszorazowego lub w kontynuacji leczenia bewacyzumabem.</p> <p>U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku kontynuacji lub rozpoczęcia leczenia lekami z grupy anty-VEGF leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem deksametazonu w postaci implantu.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza); 2) Wiek powyżej 18 roku życia; 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 5) Stężenie HbA1c \leq 9% w przypadku kontynuacji leczenia afl berceptem/ranibizumabem/farycymabem/brolucizumabem lub deksametazonem; 6) Leczenie bawacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c $>$9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c \leq 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia; 7) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej; 8) Brak aktywnych włókniasto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 9) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; 10) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; 11) Brak neowaskularyzacji tętniczkowej; 12) Brak jaskry neowaskularnej; 	<p>należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3 po pierwszych 12 miesiącach leczenia bewacyzumabem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; 4) Po pierwszych 12 miesiącach leczenia badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni); 5) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia bewacyzumabem. <p>1.2. Dawkowanie afliberceptu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) Leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące; 3) W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3. po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem w kontynuacji odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; 4) Po pierwszych 12 miesiącach leczenia 	<p>Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) W przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu; 6) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych powikłań cukrzycy. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania przeprowadzane przed każdym podaniem (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni): <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, b) OCT (optyczna koherentna tomografia), c) opcjonalnie - fotografia dna oka, d) opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa); 2) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu. <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>— uzyskanie poprawy,</p>
--	--	--

<p>13) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;</p> <p>14) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;</p> <p>15) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti- VEGF takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), DRIL w obszarze poddołkowym, makulopatia niedokrwienna. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach JGP B84 lub w programie leczenia cukrzycowego obrzęku plamki, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja) lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.4, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 4 miesiące w przypadku bewacyzumabu, afliberceptu, farycymabu, ranibizumabu, brolucizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku plamki iniekcjami doszklistkowymi bewacyzumabu, afliberceptu, farycymabu, ranibizumabu, brolucizumabu lub deksametazonu w postaci implantu:</p> <ol style="list-style-type: none"> w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w JGP B84 lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych <p>- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.4 i 1.5.</p> <p>Po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych co miesiąc dawek początkowych odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię.</p> <p>Lekarz prowadzący zgłasza w rejestrze SMPT pacjenta do oceny skuteczności przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki lub wyłącza pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do</p>	<p>pacjenta w programie lekowym, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni);</p> <p>5) W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami doszklistkowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent;</p> <p>6) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia afliberceptem.</p> <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p> <p>1.3. Dawkowanie ranibizumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia; Następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub 	<p>— stabilizację choroby, — progresję choroby.</p> <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym rejestrze monitorowania programów lekowych (SMPT), w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom.</p>
--	---	---

<p>Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p> <p>Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia bez zmiany leku, kontynuacji ze zmianą leku w programie lub wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) lub zmniejszenie grubości siatkówki do wartości $\leq 300 \mu\text{m}$. <p>Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki od zaprzestania podawania serii iniekcji początkowych leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym.</p> <p>Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki zgłasza lekarz prowadzący.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p> <p>1.4. Kryteria przerwania terapii</p> <ol style="list-style-type: none"> Czynne zakażenie oka lub jego okolic; Zapalenie wnętrza gałki ocznej; Okres ciąży i karmienia piersią; Przedarciowe odwarstwienie siatkówki; Wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie; Wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy): <ol style="list-style-type: none"> dominująca błona przedsiatkówkowa, 	<p>parametrów anatomicznych;</p> <ol style="list-style-type: none"> Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie; W przypadku, gdy odstęp między podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni); W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami doszklistkowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent. <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p> <p>1.4. Dawkowanie farycymabu</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka farycymabu wynosi 6 mg (0,05 ml roztworu) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; Leczenie farycymabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w czterech kolejnych dawkach; Następnie w przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3., odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby maksymalnie do 16 tygodni (4 miesięcy) zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; 	
---	---	--

<p>b) obecność aktywnych włókniasto-naczyniowych traktacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki,</p> <p>c) odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,</p> <p>d) krwotok do ciała szklonego wymagający operacji,</p> <p>e) neowaskularyzacja tęczęwki,</p> <p>f) jaskra neowaskularna,</p> <p>g) zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie.</p> <p>W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1-6 lekarz prowadzący może (nie później niż 4 miesiące od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta z powrotem do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).</p> <p>Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 4 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia zostaje wyłączony z programu.</p> <p>1.5. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na bewacyzumab, aflibercept, farycymab, ranibizumab, brolucizumab lub deksametazon, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne); 3) Wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) Progresa choroby definiowana, jako: <ol style="list-style-type: none"> a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu < 0,2 określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub b) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskanej w momencie kwalifikacji do programu lub c) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki) lub d) rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym lub e) wystąpienie makulopatii niedokrwiennej. 	<ol style="list-style-type: none"> 4) W przypadku, gdy odstęp między podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni); 5) W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami doszkliskowymi lekami stosowanymi w leczeniu DME: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent; 6) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia farycymabem. <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p> <p>1.5. Dawkowanie deksametazonu w postaci implantu</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku nawrotu aktywności choroby schemat dawkowania ustala lekarz prowadzący stosując lek nie częściej niż w odstępach 4 miesięcznych (tj. nie częściej niż co 124 dni) z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 9 miesięcy (tj. do 279 dni).</p> <p>1.6. Dawkowanie brolucizumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka brolucizumabu wynosi 6 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) Leczenie brolucizumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 6 tygodni w pięciu kolejnych dawkach, a następnie lek podaje 	
--	--	--

	<p>się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni (3 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu);</p> <p>3) Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej 2 miesiące od serii 5 dawek nasycających leku;</p> <p>4) Lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami (wydłużać lub skracać minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych;</p> <p>5) po pierwszych 12 miesiącach leczenia badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni);</p> <p>W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami dozsklistkowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>2. Wstrzymanie podawania leku</p> <p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none">1) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia);2) rozerwanie siatkówki;3) przeprowadzenie lub planowanie operacji	
--	---	--

	<p>wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący);</p> <p>4) brak aktywności choroby.</p> <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Zmiana leku podczas leczenia</p> <p>Zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki.</p>	
--	--	--

8.2. Strategie wyszukiwania

8.2.1. Strategie

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) w dniu 05.05.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	Search: #4 AND #34 Sort by: Most Recent	1,344
#34	Search: #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 Sort by: Most Recent	19,652
#33	Search: retinal macula edema Sort by: Most Recent	3,019
#32	Search: retinal macula oedema Sort by: Most Recent	3,019
#31	Search: Retinal macular edema Sort by: Most Recent	11,348
#30	Search: Retinal macular oedema Sort by: Most Recent	12,104
#29	Search: Retina macular edema Sort by: Most Recent	6,985
#28	Search: Retina macular oedema Sort by: Most Recent	7,373
#27	Search: Retina macula edema Sort by: Most Recent	2,789
#26	Search: Retina macula oedema Sort by: Most Recent	2,789
#25	Search: DME Sort by: Most Recent	4,947
#24	Search: Cystoid Macular Edema Sort by: Most Recent	16,028
#23	Search: Central Retinal Edema, Cystoid Sort by: Most Recent	15,749
#22	Search: Macular Dystrophy, Dominant Cystoid Sort by: Most Recent	15,752
#21	Search: Cystoid Macular Dystrophy Sort by: Most Recent	15,775
#20	Search: Edema, Cystoid Macular Sort by: Most Recent	15,743
#19	Search: Macular Edema, Cystoid Sort by: Most Recent	15,743
#18	Search: Cystoid Macular Edema, Postoperative Sort by: Most Recent	15,743
#17	Search: Syndrome, Irvine-Gass Sort by: Most Recent	15,77
#16	Search: Irvine Gass Syndrome Sort by: Most Recent	15,77
#15	Search: Irvine-Gass Syndrome Sort by: Most Recent	15,77
#14	Search: macula oedema Sort by: Most Recent	3,462
#13	Search: macula edema Sort by: Most Recent	3,462
#12	Search: macular oedema Sort by: Most Recent	16,876
#11	Search: macular edema Sort by: Most Recent	15,743
#10	Search: Edema, Macular Sort by: Most Recent	15,743
#9	Search: (macular) AND (oedema) Sort by: Most Recent	16,884
#8	Search: (macular) AND (edema) Sort by: Most Recent	16,884
#7	Search: diabetic macular edema Sort by: Most Recent	7,456
#6	Search: macular oedema[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	8,86
#5	Search: macular edema[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	8,86
#4	Search: #1 OR #2 OR #3 Sort by: Most Recent	80,342
#3	Search: dexamethasone[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	55,477
#2	Search: dexamethasone Sort by: Most Recent	80,31

#1	Search: Ozurdex Sort by: Most Recent	80,342
----	--	--------

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) w dniu 05.05.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	dexamethasone/	166425
2	macular edema/	6979
3	macular edema/	6979
4	Ozurdex.ab,kf,ti.	781
5	dexamethasone.ab,kf,ti.	83637
6	diabetic macular edema.ab,kf,ti.	7065
7	Edema, Macular.ab,kf,ti.	173
8	macular edema.ab,kf,ti.	17223
9	macular oedema.ab,kf,ti.	3350
10	macula edema.ab,kf,ti.	287
11	macula oedema.ab,kf,ti.	117
12	Irvine-Gass Syndrome.ab,kf,ti.	125
13	Irvine Gass Syndrome.ab,kf,ti.	125
14	Syndrome, Irvine-Gass.ab,kf,ti.	0
15	Cystoid Macular Edema, Postoperative.ab,kf,ti.	5
16	Macular Edema, Cystoid.ab,kf,ti.	25
17	Edema, Cystoid Macular.ab,kf,ti.	21
18	Cystoid Macular Dystrophy.ab,kf,ti.	17
19	Macular Dystrophy, Dominant Cystoid.ab,kf,ti.	0

20	Central Retinal Edema, Cystoid.ab,kf,ti.	0
21	Cystoid Macular Edema.ab,kf,ti.	3968
22	DME.ab,kf,ti.	6874
23	Retina macula oedema.ab,kf,ti.	0
24	Retina macula edema.ab,kf,ti.	0
25	Retina macular oedema.ab,kf,ti.	1
26	Retina macular edema.ab,kf,ti.	7
27	Retinal macular oedema.ab,kf,ti.	4
28	Retinal macular edema.ab,kf,ti.	7
29	retinal macula oedema.ab,kf,ti.	0
30	retinal macula edema.ab,kf,ti.	0
31	macular.ab,kf,ti.	85091
32	edema.ab,kf,ti.	177203
33	oedema.ab,kf,ti.	39825
34	31 and 32	18251
35	31 and 33	3534
36	1 or 4 or 5	176932
37	2 or 3 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 34 or 35	26247
38	36 and 37	2579

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library w dniu 05.05.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(ozurdex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#2	dexamethasone	15031
#3	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	5568
#4	diabetic macular edema	2466
#5	Edema, Macular	4009
#6	macular edema	4009
#7	macular oedema	4008
#8	macula edema	921
#9	macula oedema	919
#10	Irvine-Gass Syndrome	12
#11	Irvine Gass Syndrome	12
#12	Syndrome, Irvine-Gass	12
#13	Cystoid Macular Edema, Postoperative	242

#14	Macular Edema, Cystoid	605
#15	Edema, Cystoid Macular	605
#16	Cystoid Macular Dystrophy	4
#17	Macular Dystrophy, Dominant Cystoid	0
#18	Central Retinal Edema, Cystoid	290
#19	Cystoid Macular Edema	605
#20	DME	2626
#21	Retina macula oedema	541
#22	Retina macula edema	543
#23	Retina macular oedema	1407
#24	Retina macular edema	1408
#25	Retinal macular oedema	2098
#26	Retinal macular edema	2098
#27	retinal macula oedema	531
#28	retinal macula edema	532
#29	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	1493
#30	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#31	macular	9211
#32	edema	22999
#33	oedema	22921
#34	#31 AND #32	4009
#35	#31 AND #33	4008
#36	#1 OR #2 OR #3	15124
#37	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #34 OR #35	5679
#38	#36 AND #37	446

8.3. Produkty lecznicze zawierające deksametazon wymienione w programie lekowym B.70

Tabela 27. Produkty lecznicze zawierające deksametazon wymienione w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ
Dexamethasonum	Ozurdex, implant doszklistkowy, 700 µg	1 implant doszklistkowy z aplikatorem	05909990796663	1161.1, Deksametazon w postaci implantów do ciała szklanego	4 201,20	4 411,26	4 411,26	bezpłatny	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

8.4. Diagram selekcji badań

