



Rekomendacja nr 3/2013

z dnia 7 stycznia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, kod EAN 5909990796663 w ramach programu lekowego „leczenie obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Zgodnie z konsensusem ekspertów europejskich *Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011*, dotyczącym leczenia obrzęku plamki żółtej w przebiegu RVO, w pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklistego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anty-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku, ze wskazaniem na ranibizumab, jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu.

Jedynе dostępne badanie kliniczne (GENEVA) dotyczy całej populacji chorych z obrzękiem plamki żółtej wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO), bez klinicznego podziału na pacjentów z CRVO i BRVO. Zastrzeżenia też budzi zbyt krótki okres obserwacji.

Wyniki badań w odniesieniu do populacji z CRVO i BRVO pochodzą z udostępnionych przez wnioskodawcę nieopublikowanych materiałów podmiotu odpowiedzialnego, co uniemożliwia ich weryfikację.

Przedmiot wniosku



Problem zdrowotny

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

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

Jedną z głównych przyczyn RVO jest rozwój miażdżycy. Zamknięcie dopływu powoduje zastój i wzrost ciśnienia w naczyniach żylnych, spowolnienie przepływu krwi w całym miejscowym układzie naczyniowym i postępujące niedotlenienie. Spowodowane niedotlenieniem uszkodzenie śródbłonna wywołuje załamanie bariery krew-siatkówka. Przesiek osocza powoduje obrzęk siatkówki, z kolei wynaczynienie elementów komórkowych krwi wywołuje krwotoki śródsiatkówkowe. Obrzęk siatkówki oraz wzrost tkankowego ciśnienia hydrostatycznego prowadzi do dalszego zwolnienia przepływu krwi w układzie żylnym i włosniczkowym.

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

W przypadku BRVO, wyróżnia się 3 podtypy choroby: zakrzep gałęzi żylnych siatkówki w rejonie dysku nerwu wzrokowego (ang. *hemispheric retinal vein occlusion*), BRVO obejmujący jedną z głównych gałęzi żylnych (ang. *major BRVO*), oraz BRVO obejmujący naczynie żyłne zaopatrujące plamkę (ang. *macular BRVO*).

Około 2/3 przypadków zakrzepu w rejonie dysku nerwu wzrokowego i zakrzepu gałęzi głównej występuje w postaci niedokrwiennej, 1/3 przypadków to postać BRVO bez niedokrwienia.

Pacjenci z BRVO uskarżają się na pogorszenie wzroku, chociaż mogą też nie pojawić się u nich żadne objawy choroby. Po pewnym czasie od rozwinięcia się choroby, w naczyniach zaczynają odkładać się złogi tłuszczowe, rozwija się miażdżycyca oraz tworzą się kolaterale naczyń.

Wyróżnia się dwa podtypy CRVO: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Postać bez niedokrwienia jest częstsza, występuje u 75-80% pacjentów z CRVO, jednakże postać niedokrwienna jest chorobą o cięższym przebiegu i może prowadzić do wtórnej neowaskularyzacji i utraty wzroku. Pierwszymi objawami postaci bezniedokrwiennej są zamglenie widzenia i późniejsze pogorszenie wzroku, następnie objawy mijają bez zastosowania jakiegokolwiek interwencji. Postać niedokrwienna natomiast objawia się nagłym pogorszeniem wzroku.

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

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

Dostępne środki terapeutyczne znajdują zastosowanie głównie w leczeniu powikłań choroby, do których należą: obrzęk plamki, neowaskularyzacja, krwotoki i trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Istnieje wiele metod leczenia powikłań RVO: fotokoagulacja laserowa, chirurgia dekompresyjna zakrzepu polegająca na nacięciu wspólnej przydanki w miejscu skrzyżowania naczynia żylnego z tętnicą, neurotomia radialna (promieniste nacięcie głowy nerwu wzrokowego w jej części nosowej), doszkliskowe iniekcje steroidów angiostatycznych (aceton idu triamcinolonu) lub inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (Macugen, Lucentis, Avastin). Stosuje się również dożylnie leczenia trombolityczne niskimi dawkami (50 mg) rekombinowanego tkankowego

aktywatora plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator* – t-PA). Skuteczność leków zmniejszających krzepliwość krwi, tj. kwasu acetylosalicylowego lub dipiridamolu, w leczeniu RVO jest wątpliwa.

Pomimo korzystnego wpływu leczenia trombolitycznego, nie ma ostatecznie ustalonego standardu terapeutycznego u chorych ze świeżą postacią RVO.

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku płamki.

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.

Ozurdex jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałkzki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) oraz do stosowania u dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Wnioskodawca wystąpił o finansowanie przedmiotowego produktu leczniczego w ramach programu zatytułowanego „Leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń z żylnych siatkówki (RVO) (ICD-10 H34.8)”, którego celem jest poprawa ostrości widzenia w porównaniu do początkowej BCVA o ≥ 15 liter (oceniane na tablicy Snellena lub ekwiwalent na tablicach ETDRS) oraz poprawa jakości życia pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (poprawa komfortu życia; możliwość samoopieki, bez pomocy osób trzecich; zmniejszenie urazowości wynikającej z niskiej ostrości wzroku; wydłużenie czasu aktywności życiowej; możliwość kontynuacji wykonywania pracy zarobkowej).

Kryteria włączenia pacjentów do programu kreślono następująco: wiek powyżej 18. roku życia, klinicznie stwierdzony obrzęk płamki wywołany CRVO lub BRVO, pogorszenie ostrości wzroku spowodowane obrzękiem płamki, obrzęk płamki stwierdzony nie wcześniej niż 3 miesiące i nie później niż 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia dla pacjentów z BRVO oraz nie wcześniej niż 3 miesiące i nie później niż 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia dla pacjentów z CRVO, ostrość wzroku po korekcji na poziomie 34-68 liter (20/200-20/50 na tablicy Snellena) w oku z RVO grubość centralnej części siatkówki minimum 300 μm .

Alternatywna technologia medyczna

Najczęściej stosowaną, refundowaną technologią, którą może być leczona część populacji (pacjenci z BRVO) jest fotokoagulacja laserowa. Charakteryzuje się ona brakiem skuteczności w stosunku do CRVO i pewną skutecznością w przypadku BRVO.

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

Skuteczność kliniczna

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

Wg wnioskodawcy populacja dla preparatu Ozurdex ogranicza się do osób niekwalifikującej się do terapii fotokoagulacją laserową. Natomiast populacja pacjentów w badaniu GENEVA była szersza niż rozpatrywana w analizach, w szczególności znajdowali się w niej pacjenci lepiej rokujący niż populacja docelowa, co może zawyżać skuteczność Ozurdexu w porównaniu z placebo. Należy mieć również na uwadze niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmujących 427 pacjentów (n=1267), krótki czas obserwacji.

Różnice w metodyce badań użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego deksametazonu z ranibizumabem wpływają ujemnie na wiarygodność wyników.

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

- wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w zakresie: skumulowanego wskaźnika odpowiedzi na leczenie: RR = 1,78 (95%CI: 1,45; 2,19), NNT = 5,6; odsetka pacjentów, którzy doświadczyli \geq 15-literowej poprawy ostrości wzroku w porównaniu z początkową BCVA w dniu 30., 60. i 90. – odpowiednio RR = 2,84 (95%CI: 1,94; 4,15), NNT = 7,3; RR = 2,60 (95%CI: 1,92; 3,52), NNT = 5,6 i RR = 1,66 (95%CI: 1,22; 2,24), NNT = 11,6; średniej zmiany liczby liter, które może przeczytać pacjent w dniu 30., 60., 90. i 180. – odpowiednio MD = 5,5 (95%CI: 4,3; 6,7), MD = 6,7 (95%CI: 5,3; 8,1), MD = 4,1 (95%CI: 2,6; 5,6) i MD = 2,5 (95%CI: 0,7; 4,3); odsetka osób, które doświadczyły co najmniej 10-literowej poprawy ostrości wzroku w dniu 30., 60., 90. i 180. – odpowiednio RR = 2,51 (95%CI: 1,99; 3,17), NNT = 3,8; RR = 1,67 (95%CI: 1,38; 2,03), NNT = 4,0; RR = 1,80 (95%CI: 1,51; 2,15), NNT = 6,6 i RR = 1,46 (95%CI: 1,22; 1,75), NNT = 14,9; odsetka oczu, w których doszło do pogorszenia ostrości wzroku, o co najmniej 15 liter w dniu 30., 60., 90. i 180. – odpowiednio RR = 0,36 (95%CI: 0,13; 0,98), NNT = 47,3; RR = 0,29 (95%CI: 0,12; 0,70), NNT = 28,4; RR = 0,52 (95%CI: 0,28; 0,95), NNT = 30,4 i RR = 0,58 (95%CI: 0,36; 0,92), NNT = 22,3; zmiany grubości centralnej części siatkówki w dniu 90. – MD = -122,90 (95%CI: -148,07; -97,73); odsetka pacjentów z poprawą wyniku NEI VFQ-25, o co najmniej 5 punktów takich domenach, jak: poprawa ogólnego widzenia (w 30., 60. i 90. dniu badania), poprawa widzenia do bliży (w 90. dniu), oraz zmniejszenie ograniczeń społecznych związanych ze wzrokiem (w 60. i 90. dniu badania, p<0,005);
- porównywalną skuteczność w porównaniu z placebo w zakresie: odsetka pacjentów, którzy doświadczyli \geq 15-literowej poprawy ostrości wzroku w porównaniu z początkową BCVA w dniu 180. – RR = 1,22 (95%CI: 0,93; 1,61); zmiany grubości centralnej części siatkówki w dniu 180. – MD = 0,00 (95%CI: -26,26; 26,26).

Zdaniem wnioskodawcy wyniki porównania pośredniego preparatu Ozurdex i ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej w populacji chorych z CRVO wskazują na porównywalną skuteczność w zakresie: odsetka pacjentów, którzy uzyskali poprawę ostrości widzenia, o co najmniej 15 liter w 6. miesiącu w porównaniu z początkową BCVA: RR = 0,53 (95%CI: 0,17; 1,62); odsetka oczu, które doświadczyły

poprawy o 10-14 liter po 6. miesiącu: RR = 0,41 (95%CI: 0,15; 1,13); odsetka oczu, które doświadczyły, co najmniej 15-literowego pogorszenia wzroku w porównaniu z początkową BCVA: RR = 6,80 (95%CI: 0,60; 76,5).

Wyniki porównania pośredniego preparatu Ozurdex i ranibizumabu w iniekcji doszkliskowej w populacji chorych z BRVO, wskazują na porównywalną skuteczność deksametazonu i ranibizumabu w zakresie: odsetka pacjentów, którzy uzyskali poprawę ostrości widzenia, o co najmniej 15 liter w 6. miesiącu w porównaniu z początkową BCVA: RR = 0,55 (95%CI: 0,25; 1,18); średniej zmiany liczby liter, które może przeczytać pacjent po leczeniu deksametazonem lub ranibizumabem po 180 dniach obserwacji: MD = -8,50 (95%CI: -19,77; 2,77); odsetka oczu, które doświadczyły poprawy o 10-14 liter po 6. miesiącu: RR = 0,81 (95%CI: 0,50; 1,31); odsetka oczu, które doświadczyły, co najmniej 15-literowego pogorszenia wzroku w porównaniu z początkową BCVA: RR = 1,32 (95%CI: 0,35; 5,07).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Analizę bezpieczeństwa wnioskodawca opracował na podstawie wyników pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali leczenie. Działania niepożądane ogółem i działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie leczonych preparatem Ozurdex niż w grupie przyjmującej iniekcje pozorowane.

Do działań niepożądanych, które pojawiały się częściej wśród pacjentów otrzymujących Ozurdex niż wśród pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane należą: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, RR = 21,30 (95%CI: 8,78; 51,70), NNT = 4,2 (95%CI: 3,5; 5,1), $p < 0,001$; krwotok spojówkowy, RR = 1,36 (95%CI: 1,01; 1,82), NNT = 18,9 (95%CI: 9,6; 567,1), $p = 0,044$; ból oka, RR = 1,95 (95%CI: 1,08; 3,51), NNT = 27,9 (95%CI: 15,0; 202,5), $p = 0,026$ i nadciśnienie oczne, RR = 5,69 (95%CI: 1,68; 19,28), NNT = 30,0 (95%CI: 18,6; 77,8), $p = 0,005$.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do działań niepożądanych, takich jak: przekrwienie spojówki; zwyrodnienie plamki żółtej; zaćma; męty w ciele szklistym; odłączenie ciała szklistego; krwotoki na siatkówce; uczucie obecności ciała obcego w oku; krwotoki do ciała szklistego; wysięki na siatkówce; obrzęk spojówki; pogorszenie ostrości widzenia; obecność komórek w komorze przedniej oka; grypa; ból głowy; nadciśnienie.

Poważne działania niepożądane, które pojawiły się u co najmniej jednego pacjenta biorącego udział w przedłużeniu badania GENEVA to: choroby serca; choroby oczu (dowolne oko) – jaskra, zaćma, odwarstwienie siatkówki, neowaskularyzacja siatkówki; choroby układu pokarmowego, zaburzenia ogólne lub stan zapalny w miejscu podania, choroby wątroby i dróg żółciowych, infekcje lub choroby pasożytnicze, urazy, zatrucia lub komplikacje proceduralne; nieprawidłowości spowodowane wykonaniem procedury; choroby metaboliczne i związane z odżywianiem; choroby układu ruchu i związane z tkanką łączną; nowotwór łagodny, złośliwy, nieokreślony; choroby układu nerwowego; choroby psychiczne; choroby nerek i przewodów moczowych; choroby układu rozrodczego lub piersi; choroby układu oddechowego, związane z klatką piersiową lub śródpiersiem; choroby naczyniowe.

Zaćma podtorebkowa i zaćma pojawiały się częściej w grupie leczonych dwoma dawkami leku Ozurdex niż w grupie otrzymujących Ozurdex tylko w drugim etapie badania – RR = 3,84 (95%CI: 2,02;

7,3), $p < 0,001$ i $RR = 4,16$ (95%CI: 2,05; 8,44), $p < 0,001$, odpowiednio dla zaćmy podtorebkowej i zaćmy. W subpopulacji pacjentów z BRVO dwukrotnie więcej przypadków zaćmy podtorebkowej i zaćmy wystąpiło wśród pacjentów przyjmujących Ozurdex niż w grupie otrzymujących Ozurdex tylko w drugim etapie badania, wynik uzyskał istotność statystyczną – odpowiednio: $RR = 4,10$ (95%CI: 1,84; 9,10), $p < 0,001$ i $RR = 8,02$ (95%CI: 2,46; 26,10), $p < 0,001$. Wysięki na siatkówce pojawiały się częściej wśród pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę leku, $RR = 0,23$ (95%CI: 0,08; 0,68), $NNT = 17,1$ (95%CI: 10,2; 53,2), $p = 0,008$. Nie odnotowano statystycznych różnic między grupami dotyczących częstości występowania poważnych działań niepożądanych.

Wyniki porównania pośredniego w populacji chorych z RVO wskazują na porównywalne bezpieczeństwo preparatu Ozurdex i ranibizumabu w iniekcji doszkliskowej w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zaćma, krwotoki do ciała szklistego, nadciśnienie, jaskra, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa i udar.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów z obrzękiem płamki żółtej w przebiegu zakrzepu żyły siatkówki (RVO). Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa, w którym wykorzystano dostępne dane z badań klinicznych (badania GENEVA), jak również szacunki ekspertów klinicznych.

Dane kosztowe wyszczególnione w modelu dotyczą: substancji czynnych: Ozurdexu, betablokerów, prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej, połączenia leków, brymonidyny; procedur: trabekuloplastyki, sklerektomii, sztucznej przetoki filtrującej, krioterapii, irydektomii, wzmocnienia twardówki, zabiegów naprawczych siatkówki, operacji usunięcia zaćmy, konsultacji okulistycznej, angiografii fluoresceinowej, optycznej koherentnej tomografii oka (OCT).

Dodatkowo, w analizie wrażliwości wykorzystano szacunki dotyczące dwóch rodzajów kosztów związanych z utratą wzroku: depresji wynikającej z utraty wzroku i wymiany stawu biodrowego związanej z utratą wzroku.

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika i pacjentów w dożywotnym horyzoncie czasowym dla całej populacji z RVO, a także dla subpopulacji pacjentów z: CRVO; BRVO; CRVO z czasem trwania obrzęku poniżej/powyżej 90 dni; BRVO z czasem trwania obrzęku poniżej/powyżej 90 dni; BRVO z krwotokiem do płamki żółtej, w przypadku, których natychmiastowa kontaktowa fotokoagulacja laserowa w leczeniu obrzęku płamki może być niemożliwa do przeprowadzenia; BRVO z przetrwałym obrzękiem płamki i utratą wzroku pomimo wcześniejszej terapii laserem, w przypadku, których pierwotna kontaktowa fotokoagulacja laserowa nie przyniosła efektów.

Na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz uwzględniając obecny próg opłacalności (105 801 zł/QALY) można wnioskować, że stosowanie deksametazonu w porównaniu z leczeniem zachowawczym, w dożywotnym horyzoncie czasowym w całej populacji chorych na RVO, jak i we wszystkich wyszczególnionych subpopulacjach jest kosztowo efektywne.

Dodatkowo wnioskodawca, mając na uwadze wyniki analizy efektywności klinicznej wskazujące na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu i ranibizumabu w iniekcji doszkliskowej, przedstawił analizę minimalizacji kosztów w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym (zgodnie z czasem trwania badań klinicznych, tzn. ich porównania pośredniego), a także 2-letnim (2,5-letnim dla subpopulacji BRVO). Należy zauważyć, że ranibizumab jest wprawdzie zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu, ale nie jest w nim obecnie refundowany (niemniej podawany jest w ramach JGP B02. „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych

przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF"). W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty leków i koszty podania leczenia.

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia deksametazonem jest tańsza niż ranibizumabem podawanym w iniekcji doszklistej (przyjmując koszt ranibizumabu, niebędącego refundowanym w przedmiotowym wskazaniu, na poziomie jego kosztu w leczeniu wysiękowej postaci AMD).

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami, mającymi wpływ na przekroczenie progu opłacalności są: odsetek pacjentów, u których choroba zajmuje oko gorzej widzące, częstość współwystępowania choroby w drugim oku (FEO), odsetek pacjentów przyjmujących kolejne kursy leczenia oraz wysokość stopy dyskontowej. Z analizy wielokierunkowej w formie scenariusza maksymalnego i minimalnego wynika, że w scenariuszu maksymalnym ICUR przekraczał przyjęty próg opłacalności dla wszystkich wyróżnionych subpopulacji, oprócz pacjentów z BRVO po niepowodzeniu wcześniejszej terapii laserem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex wynosi w zależności od przyjętej perspektywy oraz populacji, w której lek byłby stosowany od ok. 4 843 do 5 312 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku Ozurdex w ramach programu lekowego na budżet płatnika publicznego (NFZ), której celem było ocena wydatków NFZ związanych z finansowaniem wnioskowanego produktu leczniczego ze środków publicznych w ramach programu leczenia obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. W analizie założono, iż cała populacja kwalifikujących się do leczenia podejmie leczenie w pierwszym roku, a maksymalny czas trwania leczenia wynosi 3 lata.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów i zużywanych zasobów: bezpośrednie koszty medyczne leczenia obrzęku płamki żółtej; koszty leczenia powikłań obrzęku płamki żółtej; koszty leczenia działań niepożądanych związanych z stosowaniem preparatu Ozurdex: podwyższonego ciśnienia śródgałkowego, zaćmy, rozerwania i odklejenia siatkówki; koszty monitorowania leczenia.

W modelu uwzględniono koszty następujących substancji i procedur: substancje czynne: preparat Ozurdex, betablokery, prostaglandyny, inhibitory anhidrazy węglanowej, brymonidyna; procedury: trabekuloplastyka, sklerektomia, sztuczna przetoka filtrująca, krioterapia, irydektomia, wzmocnienie twardówki, zabiegi naprawcze siatkówki, operacja usunięcia zaćmy, konsultacja okulistyczna, angiografia fluoresceinowa, optyczna koherentna tomografia oka.

W scenariuszu aktualnym uwzględniono koszty obserwacji i monitorowania chorych. W scenariuszu nowym uwzględniono koszty: zakupu oraz podania preparatu Ozurdex, leczenia działań niepożądanych, leczenia powikłań obrzęku płamki żółtej (w tym zaćmy) oraz monitorowania leczenia. Wyniki analizy przedstawiono dla trzech scenariuszy: podstawowego w którym leczonych jest 2245 pacjentów, minimalnego z 1635 pacjentami oraz maksymalnego z 3985 pacjentami.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Ozurdex w ramach programu leczenia obrzęku plamki żółtej należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem pacjentów. Inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego: w roku 2013 wynosiłaby 16,4 mln zł, w roku 2014 wynosiłaby 27,3 mln zł, w roku 2015 wynosiłaby 32,1 mln zł natomiast w 2016 wynosiłaby 32,8 mln zł. Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku włączenia Ozurdexu do programu wiążą się przede wszystkim z kosztem nabycia powyższej technologii lekowej oraz monitorowaniem leczenia.

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszu bez refundacji Ozurdexu dla minimalnego wariantu populacji (1635 osób) w 4 kolejnych latach oszacowano na: 1,1 mln zł, 1,3 mln zł, 1,4 mln zł oraz 1,4 mln zł. W przypadku refundacji Ozurdexu łączne koszty w 4 kolejnych latach oszacowano na: 12,5 mln zł, 17,7 mln zł, 19,3 mln zł oraz 18,2 mln zł.

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszu bez refundacji Ozurdexu dla maksymalnego wariantu populacji (3985 osób) w 4 kolejnych latach oszacowano na: 3,4 mln zł, 4,7 mln zł, 5,4 mln zł oraz 5,5 mln zł. W przypadku refundacji Ozurdexu łączne koszty w 4 kolejnych latach oszacowano na: 26,1 mln zł, 48,1 mln zł, 55,1 mln zł oraz 57,1 mln zł.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W związku z tym, że zgodnie z wytycznymi fotokoagulacja laserowa ma znaczenie głównie w przypadku pojawienia się u pacjentów neowaskularyzacji siatkówki u chorych z RVO, zasadne może być ujęcie w programie lekowym kryterium wykluczenia stanowiącego, iż Ozurdex powinien być stosowany u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu fotokoagulacji laserowej (zgodnie z raportem wnioskodawcy).

Szczególne znaczenie ma fakt wykluczenia z programu lekowego chorych z obrzękiem niedokrwiennym plamki, u których Ozurdex byłby jedyną dostępną refundowaną metodą leczenia (brak możliwości terapii fotokoagulacją laserową). Obrzęk niedokrwienny wywołany RVO jest wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem dla preparatu Ozurdex, a stanowi kryterium wykluczenia w programie lekowym.

Wątpliwości budzi także zasadność refundowania preparatu Ozurdex w ramach programu lekowego a nie na zasadzie podobnej do ranibizumabu w ramach jednorodnych grup pacjentów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie uwolnionych środków dzięki wprowadzeniu tańszego odpowiednika dla leku Glivec, który zdaniem wnioskodawcy spowoduje natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcje obowiązującej ceny urzędowej preparatów imatynibu.

Zastrzeżenia Agencji budzi arbitralne przyjęcie redukcji podstawy limitu finansowania o 25%.

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, przekracza zmiany inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Ozurdex. Suma oszczędności dla budżetu płatnika publicznego wskazana w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przekracza wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynikające z analizy wpływu na budżet dla leku Ozurdex o: około 28 mln zł w 2013r, około 17 mln zł w 2014r i o około 12 mln zł w latach 2015 i 2016.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Większość rekomendacji refundacyjnych wskazuje na zbyt krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu GENEVA oraz brak badań dotyczących długoterminowego stosowania Ozurdexu. Drugim aspektem poruszonym w rekomendacjach refundacyjnych jest wysoki koszt terapii (wraz z kosztami

pozalekowymi). W związku z powyższymi rekomendacje dot. Ozurdexu zazwyczaj obejmują drugą linię leczenia, po niepowodzeniu leczenia fotokoagulacja laserową lub pacjentów, u których fotokoagulacja nie jest zalecana. Ogółem wydano dwie rekomendacje pozytywne (NICE 2011, HAS 2012), trzy pozytywne z ograniczeniami (NHS 2010, HAS 2010, SMC 2012) i trzy negatywne (CADTH 2012, SMC 2010, SMC 2011).

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ozurdex jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 29, dla których informacje przekazano – Austria, Dania, Finlandia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. W Czechach finansowanie Ozurdexu jest ograniczone i wydano refundację warunkową na 1 rok. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

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

The Royal College of Ophthalmologists, (Wielka Brytania, 2010).

CRVO: przesłanki do stosowania doszklatego deksametazonu w leczeniu obrzęku plamki są podobne do IVTA, choć wykazano, że deksametazon jest bardziej skutecznym kortykosteroidem niż IVTA, a także może redukować przepuszczalność naczyń żylnych siatkówki i blokować ekspresję genu VRGF i jego szlak metaboliczny. Niemniej deksametazon podawany w implancie doszklistym w swojej wolnej formie ma krótki czas półtrwania, co ogranicza jego kliniczną użyteczność jako zawiesina do wstrzyknięcia.

BRVO: w programie badania GENEVA, OZURDEX oraz alternatywna dawka deksametazonu w implancie (0,35 mg) porównano z zastrzykiem pozorowanym („sham injection”) u pacjentów z CRVO i BRVO w dwóch równoległych wielocentrycznych badaniach. Ponowne leczenie możliwe było po sześciu miesiącach po pierwszym zastrzyku prze wcześniej sprecyzowanych kryteriach. W pierwszym badaniu nie doszło do osiągnięcia założonego pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odsetka oczu z poprawą 15-literową. Oba badania analizowane razem wykazały osiągnięcie tego punktu. Odsetek ten był istotnie statystycznie wyższy od leczenia pozorowanego w ostrości wzroku w najlepszej korekcji w dniach od 30 do 90 z największym efektem w dniu 60. Analizy dla subpopulacji z BRVO i CRVO wykazały, że lepsze efekty odnotowano dla pierwszej wymienionej subpopulacji.

Bazując na ww. programie OZURDEX uzyskał akceptację przez FDA i Unię Europejską i jest zarejestrowany w Wielkiej Brytanii w leczeniu dorosłych pacjentów z obrzękiem plamki występującej w wyniku BRVO lub CRVO.

Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011 - BRVO: W pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklatego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. Leczenie fotokoagulacją laserową stanowi alternatywę dla iniekcji doszklistych w przypadku braku odpowiedzi na pierwszą linię leczenia. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem.

CRVO: W pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszklatego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku. W przypadku rozwinięcia się neowaskularyzacji siatkówki powinno się rozważyć terapię laserem. Iniekcje doszklistkowe mogą być również rozważane jako dodatek do terapii laserem.

Rekomendacje refundacyjne

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2011), zaleca deksametazon w postaci implantu doszklatego jako opcję w leczeniu obrzęku plamki wywołanego CRVO. Deksametazon w postaci implantu doszklatego jest zalecany jako opcja w leczeniu obrzęku plamki wywołanego BRVO, jeśli: - fotokoagulacja laserem nie była korzystna lub - fotokoagulacja laserem nie jest uważana za odpowiednią ze względu na rozmiar krwotoku do siatkówki. Osoby, które obecnie otrzymują deksametazon w postaci implantu doszklatego w leczeniu obrzęku plamki wywołanego BRVO, które nie spełniają powyższych kryteriów, powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia do momentu aż ich lekarze uznają za odpowiednie zakończenie leczenia.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH - CDEC Kanada, 2012). CDEC nie zaleca wprowadzenia na wykaz deksametazonu w implancie doszklistym. Uzasadnienie: Bazując na danych z dwóch zaślepionych badań RCT odsetek pacjentów z obrzękiem plamki z powodu CRVO, który uzyskał przynajmniej 15-

literową poprawę ostrości wzroku był istotnie statystycznie wyższy dla deksametazonu w implancie doszklistym w porównaniu z leczeniem pozorowanym („*sham treatment*”) w dniach 30 i 60, ale nie w dniach 90 i 180. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z czasem trwania efektu leczenia, komitet zauważa znaczną niepewność wokół efektywności kosztowej deksametazonu w implancie doszklistym w porównaniu z placebo.

National Health Service (NHS North East, Advisory Group, Anglia, 2010). Ozurdex jest zalecany tylko do użycia w ramach NHS North East w leczeniu obrzęku płamki w przypadkach CRVO bez niedokrwienia. Leczenie CRVO bez niedokrwienia lekiem Ozurdex powinno przebiegać zgodnie z wytycznymi Royal College Ophthalmologists (wrzesień 2010). Ozurdex nie jest rekomendowany w żadnym przypadku niedokrwionego CRVO ani w BRVO. Indywidualni pacjenci w wyjątkowych sytuacjach mogą być poddani terapii. Uzasadnienie: Dowody naukowe dla CRVO i BRVO były rozpatrywane oddzielnie. Grupę zaniepokoił brak wiarygodnego długoterminowego doświadczenia w dawkowaniu Ozurdexu (ryzyko temu towarzyszącemu). Grupa zauważyła, że korzyści leczenia są większe w przypadku CRVO niż BRVO oraz, że dowody dla korzyści w zidentyfikowanych subgroupach pacjentów z BRVO nie są wystarczająco silne, żeby wesprzeć pozytywną rekomendację. Ozurdex jest kosztownym produktem leczniczym, ze średnim rocznym kosztem wraz z kosztami administracji około £3 000 na jednego pacjenta. Nie jest jasne, ile razy należy podać produkt leczniczy w celu wyleczenia epizodu, pomimo że jedno z oszacowań wskazuje do 6.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2010, 2011) nie rekomenduje stosowania deksametazonu w implancie doszklistym w ramach szkockiego NHS. Dotyczy to wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki po BRVO albo CRVO. Uzasadnienie: W dwóch badaniach III fazy deksametazon 700 µg w implancie doszklistym wykazał przewagę nad leczeniem pozorowanym w dniu 90 dla odsetka pacjentów z najlepszą 15-literową poprawą ostrości wzroku. Długoterminowa efektywność leczenia nie jest pewna. Ogólnie wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco silnej klinicznej i ekonomicznej analizy, aby uzyskać akceptację SMC. Posiadacz licencji wyraził zamiar ponownego złożenia wniosku.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2012) rekomenduje stosowanie deksametazonu w implancie doszklistym w ramach szkockiego NHS z ograniczeniem. Wskazanie oceniane: leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki po BRVO albo CRVO. Ograniczenie wskazane przez SMC: stosowanie u dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym (i) CRVO i (ii) u pacjentów z BRVO, którzy klinicznie nie nadają się do leczenia laserem, wraz z pacjentami z rozległym krwotokiem do siatkówki, którzy są po niepowodzeniu wyleczenia zabiegiem laserowym. Uzasadnienie: W dwóch badaniach III fazy deksametazon 700 µg w implancie doszklistym wykazał przewagę nad leczeniem pozorowanym w dniu 90 dla odsetka pacjentów z najlepszą 15-literową poprawą ostrości wzroku. Długoterminowa efektywność leczenia nie jest pewna.

The Haute Autorité de Santé (HAS, 2010) dopuszcza wpisanie na listę leków refundowane ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne instytucje publiczne. Komisja Przejrzystości zamierza ocenić ponownie tą usługę medyczną w ciągu dwóch lat, w świetle wyników po rejestracji. Ograniczenie: Komisja rekomenduje nadanie produktowi Ozurdex 700 µg statusu „leku w drodze wyjątku” (dopuszczonego warunkowo). Poziom refundacji: 65%. Dodatkowe wymogi: Komisja Przejrzystości zażądała dodatkowych danych średnio-i długoterminowych, w celu ponownej oceny produktu Ozurdex 700 µg, odnośnie następujących punktów: charakterystyka chorych leczonych z niedrożnością żyły siatkówki z lub bez leczenia produktem Ozurdex; charakterystyka lekarzy (sposób wykonania, ewentualne szkolenie przez użyciem produktu); sposób opieki nad tymi pacjentami (warunki realizacji, prowadzone różne metody leczenia, liczby ponownie podejmowanych terapii oraz czas do podjęcia ponownie terapii); zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem Ozurdex z częstością przerywania leczenia i jego powodami; zmiany ostrości wzroku i jakość życia. Czas kontroli pacjentów musi być uzasadniony wystarczająco dla ponownej oceny Komisji Przejrzystości. Dane muszą być dostępne w momencie ponownej oceny produktu Ozurdex 700 µg.

Jeżeli wyniki badań planowanych lub w toku, w tym zgodne z europejskim Planem Zarządzania Ryzykiem, nie mogą udzielić odpowiedzi na wszystkie pytania postawione przez Komisję Przejrzystości, specyficzne badania powinny być wykonywane.

The Haute Autorité de Santé (HAS, 2012) dopuszcza wpisanie preparatu na listę leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne instytucje publiczne zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem. Poziom refundacji: 65%. Dodatkowe wymogi: Komisja wnioskuje, żeby u pacjentów leczonych produktem Ozurdex w nowym wskazaniu (w tej rekomendacji rozszerzono wskazanie produktu Ozurdex o drugą część wskazania rejestracyjnego, tj. stosowanie u dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się, jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej dostarczone dane wymienione w poprzedniej rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 października 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-8/KK/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, kod EAN 5909990796663 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-4/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.