



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Ozurdex (deksametazon)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych
cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.23.2016

Data ukończenia: 15.07.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Allergan sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Allergan sp. z o.o. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Allergan sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna wnioskodawcy
AEs	działania niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
AMD	zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość widzenia (ang. best corrected visual acuity)
BRVO	niedrożność gałeczki żyły środkowej siatkówki (ang. branch retinal vein occlusion)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis)
CRD	(ang. Centre for Reviews and Dissemination)
CRT	centralna grubość siatkówki (ang. central retinal thickness)
CRVO	niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. central retinal vein occlusion)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
DD	średnica tarczy nerwu wzrokowego (ang. disc diameter)
DEX	deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DME	cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema)
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
DRIL	(ang. Disorganisation of Retinal Inner Layers)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FK	fotokoagulacja
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fran. Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana HbA1c
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICO	International Council of Ophthalmology
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent to treat)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAS	fotokoagulacja laserowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LOCF	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. last observation carried forward)
LTCF	metoda obserwacji pacjentów – uwzględnienie ostatnich raportowanych zmian pomiarowych punktu końcowego (ang. last transition carried forward)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MD	średnia różnic (ang. mean difference)
MON	Ministerstwo Obrony Narodowej
nd	nie dotyczy
NEI VFQ	ang. national eye institute visual functioning questionnaire
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
OBS	obserwacja
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OCT	optyczna tomografia koherencyjna(ang. optical coherence tomography)

PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. population, intervention, comparison, outcomes)
PRN	w razie potrzeby (łac. pro re nata)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SHAM	iniekcja pozorowana podawana doszkliskowo
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium
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
TRI	octan triamcynolonu/triamcynolon
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	69
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	69
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	69
12.	Kluczowe informacje i wnioski	70
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.05.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.227.2016.2.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Ozurdex (deksametazon), implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*).

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Allergan Pharmaceuticals Ireland

Castlebar Road,

Co. Mayo

Westport

Irlandia

Wnioskodawca

Allergan sp. z o.o.

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2016 r. znak PLA.4600.227.2016.2.KB (data wpływu do AOTMiT: 17.05.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ozurdex (deksametazon), implant doszklitkowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.06.2016 r. znak OT.4351.23.2016.KC.7. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.07.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.227.2016.4.KB z dnia 01.07.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCYJNE]: Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- [REDAKCYJNE]: Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- [REDAKCYJNE]: Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- [REDAKCYJNE]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- [REDAKCYJNE]: Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), Kraków, styczeń 2016,
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ozurdex w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak (PLR.4600.227.2016.3.KB) z dnia 14.06.2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały jednego z warunków wskazanego przez Rozporządzenie ws. wymagań, tj. analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne z ww. zapisami ustawy o refundacji.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ozurdex (deksametazon), implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663.
Kod ATC	S01BA01
Substancja czynna	deksametazon
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. <i>diabetic macular edema</i>).
Dawkowanie zgodnie z wnioskowanym programem lekowym	Zalecana dawka deksametazonu to 700 µg w postaci implantu w aplikatorze podawanego doszklistkowo do oka z DME. Nie zaleca się podawania implantów jednocześnie do obu oczu. Ponowne doszklistkowe leczenie implantem zawierającym deksametazon należy rozważyć u pacjentów z DME zgodnie z kryteriami kwalifikacji do podania kolejnej dawki leku w programie.
Droga podania	doszklistkowo
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 śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest cytokina, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki. 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 plamki.

Źródło: ChPL Ozurdex, projekt programu lekowego

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego do obrotu nie są dopuszczone żadne inne opakowania leku Ozurdex.

Źródło: EMA _postacie

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Lek zarejestrowany w procedurze centralnej dnia: 27.07.2010 r. (wnioskowane wskazanie zostało zarejestrowane 29.08.2014 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Ozurdex jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME, ang. <i>diabetic macular edema</i>), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu; ▪ obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO); ▪ zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list); ▪ Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem; ▪ Przed wprowadzeniem na rynek każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni z właściwym urzędem krajowym ostateczną wersję materiałów edukacyjnych; ▪ Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim, w którym implant Ozurdex znajduje się w obrocie, w czasie wprowadzania produktu leczniczego do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu, wszystkie kliniki oftalmologiczne, w których ma być stosowany implant Ozurdex otrzymają pakiet z uaktualnionymi informacjami dla lekarza; ▪ Pakiet informacji dla pacjenta powinien być dostarczony w postaci broszury informacyjnej dla pacjenta oraz płyty CD audio.

Źródło: ChPL Ozurdex

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ozurdex nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy Ozurdex stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, to znaczy na leczenie z zastosowaniem iniekcji dożłokowych anty-VEGF (aflibercept, bewacyzumab lub ranibizumab) lub fotokoagulację laserową, lub ▪ z przeciwwskazaniami do ww. leczenia. <p>- przy spełnieniu wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ wiek \geq 18. roku życia; ✓ zdiagnozowana cukrzyca 1 lub 2 typu; ✓ obrzęk plamki związany z retinopatią cukrzycową; ✓ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME od 0,1 do 0,5 określona wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); ✓ grubość centralnej części siatkówki $\geq 275 \mu\text{m}$; ✓ zgoda pacjenta na leczenie implantem dożłokowym.
Czas leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o jego zaprzestaniu na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ braku efektu leczenia, definiowanego jako utrata ≥ 3 linii wg Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent EDTRS) potwierdzona w dwóch kolejnych wizytach, związana z utrzymującym się obrzękiem plamki w badaniu OCT; ▪ zastosowanie innej metody leczenia; ▪ wystąpienie działań niepożądanych; ▪ cofnięcie zgody pacjenta na leczenie.
Kryteria dyskwalifikacji z podania pierwszej i kolejnych dawek deksametazonu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niekontrolowana cukrzyca ($\text{HbA}_{1\text{c}} > 10\%$); ▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ klinicznie istotna trakcja szkliskowo-siatkówkowa lub błona nasiatkówkowa w plamce; ▪ niedokrwienność obrzęk plamki; ▪ grubość siatkówki w dowolnej części pola centralnego $\leq 175 \mu\text{m}$; ▪ czynna neowaskularyzacja na lub poza tarcznię nerwu wzrokowego (retinopatia cukrzycowa proliferacyjna); ▪ czynna infekcja aparatu ochronnego oka lub wnętrza oka; ▪ bezsoczewkowość lub stan po fksacji tęczęwowej/śródszklerekowej, współistniejące z ubytkiem torby tylnej soczewki (rzekomosoczewkowatość tylnokomorowa z niewielkim ubytkiem torby tylnej lub po wykonaniu kapsulotomii tylnej nie stanowi przeciwwskazania); ▪ pacjenci fakijni (z własną soczewką) ze względu na wysokie ryzyko rozwoju zaćmy nie powinni być kwalifikowani do leczenia, chyba że korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko rozwoju zaćmy; ▪ skrajnie zaawansowana jaskra z resztkowym polem widzenia; ▪ jaskra leczona z zastosowaniem więcej niż 2 leków; ▪ jaskra leczona z zastosowaniem 1-2 leków, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi 21 mmHg i więcej; ▪ stwierdzony w wywiadzie wzrost ciśnienia śródgałkowego do poziomu równego lub wyższego niż 25 mmHg gdy udokumentowano jego związek z leczeniem steroidami w postaci implantu dożłokowego, iniekcji dożłokowych, kropli okulistycznych lub steroidów podawanych ogólnie; ▪ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ▪ okres ciąży lub karmienia piersią; ▪ progresja choroby definiowana jako pogorszenie widzenia o 3 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) związane z utrzymującym się obrzękiem plamki w badaniu OCT, pomimo zastosowania leczenia deksametazonem; ▪ znaczące ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub miejscowych w opinii lekarza prowadzącego.
Kryteria kwalifikacji do podania kolejnej dawki leku w programie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimalny odstęp pomiędzy zastosowaniem dawek leku – 6 miesięcy; ▪ udokumentowana poprawa po poprzedniej iniekcji, definiowana jako zmniejszenie grubości siatkówki w dowolnej części pola centralnego lub resztkowy obrzęk siatkówki w badaniu OCT (określony jako obecność torbieli śródsiatkówkowych lub jakiegokolwiek obszaru zgrubienia siatkówki zarówno w części centralnej jak i poza nią); ▪ grubość siatkówki w dowolnej części pola centralnego $> 175 \mu\text{m}$, ▪ utrzymujący się obrzęk siatkówki związany z cukrzycą w badaniu OCT. <p>Kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>

Źródło: dokumenty refundacyjne

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy w ramach którego możliwe byłoby leczenie cukrzycowego obrzęku plamki. Produkt leczniczy Ozurdex nie jest objęty refundacją ze środków publicznych.

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia, w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną. Wnioskowane jest objęcie refundacją w ramach nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę, iż brak jest zarejestrowanej refundowanej technologii medycznej w Polsce w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki wobec czego nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać zakwalifikowany produkt leczniczy Ozurdex, spełniony jest warunek o utworzeniu odrębnej grupy limitowej zawarty w art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 23.12.2016

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] komparator dla ocenianej technologii (tj. triamcynolon) może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów bądź Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej, stąd można uznać, że jest to alternatywny względem programu lekowego sposób ewentualnego finansowania leku Ozurdex.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzycowy obrzęk plamki jest jednym z objawów retinopatii cukrzycowej. Rozlany obrzęk jest spowodowany intensywnym przeciekiem z kapilar, natomiast lokalny obrzęk jest spowodowany ogniskowym przeciekiem z mikro tętniaków i rozdętych segmentowo kapilar. Płyn początkowo lokalizuje się między warstwą spłotową zewnętrzną a jądrazą wewnętrzną. Następnie może objąć również warstwę spłotową wewnętrzną oraz warstwę włókien nerwowych, aż zajmie wszystkie warstwy siatkówki. Objawem cukrzycowego obrzęku plamki jest pogrubienie siatkówki, które jest najlepiej widoczne w badaniu pośrednim w lampie szczelinowej z użyciem trójlustra.

Obrzęk plamki jest definiowany jako pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde leżące na jej obszarze, tzn. w promieniu 1500 µm od centrum dołka.

Wyodrębnią się klinicznie znamienne obrzęki plamki, definiowany przez EDTRS jako:

- obrzęk siatkówki, w obrębie od 500 µm od centrum dołka,
- wysięki w obrębie do 500 µm od centrum dołka, jeśli towarzyszą pogrubieniu siatkówki (które może być ponad 500 µm od centrum dołka),
- obrzęk siatkówki o wielkości tarczy nerwu wzrokowego (1500 µm) lub większej, położony w odległości do jednej średnicy tarczy od centrum dołka.

Cukrzycowy obrzęk plamki może wystąpić na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej.

Źródło: Kanski 2011, Niżankowska 2007

Klasyfikacja

Wg jednej z klasyfikacji, EDTRS, retinopatię cukrzycową klinicznie dzieli się na:

- retinopatię cukrzycową prostą – charakteryzuje się występowaniem mikroneuryzmatów, okrągłych wybroczyn i wysięków. Im wcześniej pojawia się retinopatia cukrzycowa, tym bardziej zaawansowane są później zmiany,
- makulopatię cukrzycową – termin ten oznacza obecność retinopatii w plamce, ale zarezerwowany jest dla istotnych zmian, w szczególności zagrażających widzeniu: **obrzękwowi plamki** i niedokrwieniu. Makulopatię cukrzycową dzieli się na:
 - ✓ obrzęk plamki ogniskowy (ograniczone pogrubienie siatkówki, często otoczone pierścieniem wysięków twardych),
 - ✓ obrzęk plamki rozlany (rozległe, słabo ograniczone pogrubienie siatkówki powstałe w wyniku rozległego załamania się bariery naczyniowo-siatkówkowej – niekiedy mimo swej rozległości, obrzęk oszczędza centrum dołka środkowego),
 - ✓ torbielowaty obrzęk plamki (szczególna forma makulopatii cukrzycowej, obejmująca sam dołek środkowy i z tego powodu głęboko upośledzającej ostrości wzroku),
 - ✓ makulopatię niedokrwinną (podmiotowo wywołuje duży spadek ostrości wzroku), oraz
 - ✓ makulopatię mieszaną (wykazuje cechy zarówno obrzęku, jak i niedokrwienia),

- retinopatię cukrzycową przedproliferacyjną – charakteryzuje się występowaniem ognisk waty, zmian w naczyniach żylnych, śródsiatkówkowych anomalii mikronaczyniowych i często wylewów siatkówkowych. Jej występowanie wskazuje na postępujące niedokrwienie siatkówki i ryzyko rozwoju neowaskularyzacji,
- retinopatię cukrzycową proliferacyjną – wiąże się z występowaniem neowaskularyzacji na tarczy lub w obrębie jednej średnicy tarczy i/lub w innych obszarach siatkówki, oraz
- zaawansowaną retinopatię cukrzycową – w jej przebiegu występują trakcyjne odwarstwienie siatkówki, wylewy do ciała szklanego i jaskra neowaskularna.

Źródło: Bernardes 2012, Kanski 2011, Niżankowska 2007

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 zaburzenia 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);
 - ✓ $\geq 20/400 > 20/200$ (ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku – z 20 stóp);
- Kategoria 3 – ślepota:
 - ✓ $\geq 1/50 > 1/20$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
 - ✓ $\geq 20/1200 > 20/400$ (ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku – z 20 stóp);
- Kategoria 4 – ślepota:
 - ✓ $> 1/50$ (ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena – z 1 m);
 - ✓ $> 20/1200$ (ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku – z 20 stóp);
- Kategoria 5 – ślepota:
 - ✓ brak poczucia światła.

Źródło: <http://www.who.int/blindness/Change%20the%20Definition%20of%20Blindness.pdf> (dostęp dnia 14.07.2016 r.)

Epidemiologia

Według oszacowań Światowej Organizacji Zdrowia, więcej niż 180 mln ludzi na całym świecie ma cukrzycę i przewiduje się, że liczba ta będzie wzrastała. Jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa, która dotyka około 50% osób z cukrzycą i wydaje się być najczęstszą przyczyną utraty wzroku wśród populacji krajów uprzemysłowionych w wieku produkcyjnym. Cukrzycowy obrzęk plamki jest najczęstszą przyczyną utraty ostrości wzroku wśród osób z cukrzycą. Wpływa on na widzenie centralne i może pojawiać się na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej, dodatkowo jest głównym powodem komplikacji związanych z widzeniem w jej przebiegu (najczęściej u osób starszych chorych na cukrzycę typu 2). Wg danych z badania *Wisconsin Epidemiologic Study in Diabetic Retinopathy* (WESDR) chorobowość cukrzycowego obrzęku plamki wynosi 3% wśród osób z łagodną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową, 38% wśród osób z umiarkowaną oraz ciężką nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową oraz sięga ok 71% wśród osób z proliferacyjną retinopatią cukrzycową. Chorobowość z powodu cukrzycowego obrzęku plamki wśród chorych na cukrzycę wynosi 6,81%. Klinicznie istotny cukrzycowy obrzęk plamki występuje u 4,3% osób z cukrzycą typu 1, u 5,1% osób z cukrzycą typu 2 (przyjmujących insulinę) oraz u 1,3% chorych na cukrzycę typu 2 (nieprzyjmujących insuliny).

Źródło: Bernardes 2012, Yau 2012

Rokowanie

W populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) pogorszenie widzenia w przebiegu DME dotyczy około 1-3% pacjentów. Najczęściej występującym objawem w przebiegu DME jest zajęcie przez obrzęk centralnej części plamki, co może prowadzić do utraty widzenia. W dwuletnim okresie obserwacji pacjenci ze znamienym DME doznają pogorszenia ostrości wzroku o 2 linie na tablicy ETDRS, ponadto w miarę trwania obrzęku do siatkówki przedostają się zwiększone ilości lipoprotein tworzące wysięki twarde, co niekorzystnie wpływa na rokowanie odnoszące się do utrzymania lub poprawy widzenia.

Wczesne wykrycie zmian o charakterze DME i podjęcie leczenia zwiększa korzyści pacjenta w zakresie zahamowania zmian plamkowych i ochrony widzenia.

Źródło: Kanclerz 2011, Teper 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono przekazaną do AOTMiT opinię eksperta klinicznego:

- [REDACTED] – „W Polsce nie jest oszacowana liczba przypadków DME. Według danych epidemiologicznych na cukrzycę choruje w Polsce około 2,5 mln ludzi. Zakładam, że DME dotyczy około 3-5% przypadków chorych z cukrzycą, natomiast klinicznie istotny DME dotyczy od 20-30% pacjentów z DME z czego zajęcie dołka może dotyczyć 50% z nich. W sumie więc problem może dotyczyć około 15-18 tys. pacjentów. Założyłem, że przy pomocy innych metod leczenia DME niż terapia Ozurdexem powinno się skutecznie prowadzić 90% pacjentów czyli do 10% pacjentów 1 500-1 800 mogłoby wejść do programu lekowego dla tego leku (...)”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia cukrzycowego obrzęku plamki:

- *Polskie Towarzystwo Okulistyczne* (<http://pto.com.pl>);
- *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne* (<https://cukrzyca.info.pl>);
- *International Council of Ophthalmology* (<http://www.icoph.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07 czerwca 2016 roku. Znalaziono 3 wytyczne: *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) z 2016 roku, *Polskiego Towarzystwa Okulistycznego* (PTO) z 2014 roku oraz światowe wytyczne *International Council of Ophthalmology* (ICO) z 2014 roku.

Wytyczne wskazują na następujące metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki:

- doszkliskowe iniekcje preparatami anti-VEGF - we wszystkich wytycznych wymienione zostały możliwe do stosowania preparaty anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept (w wytycznych PTO 2016 wymieniony jako dopuszczony do obrotu w Polsce oraz zarejestrowany w leczeniu DME, ale nie został wymieniony wśród leków stosowanych w jego terapii) oraz bewacyzumab (w wytycznych PTD 2016 i PTO 2014 dodano informację, iż w DME stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*)). Dodatkowo w wytycznych PTD 2016 oraz PTO 2014 iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF wskazane są jako leczenie pierwszej linii,
- fotokoagulacja laserowa siatkówki:
 - ✓ ogniskowa (PTD 2016, PTO 2014, ICO 2014),
 - ✓ typu grid (PTO 2014, ICO 2014).Wytyczne ICO 2014 rekomendują stosowanie laseroterapii ogniskowej w przypadku braku dostępu do preparatów anti-VEGF,
- doszkliskowe iniekcje kortykosteroidów (PTD 2016, PTO 2014, ICO 2014) – wytyczne PTD 2016 wymieniają zastosowanie triamcynolonu, deksametazonu lub fluocynolonu jako metodę leczenia pacjentów z retinopatią cukrzycową, nie precyzując czy rekomendacja ta dotyczy również pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki. Wytyczne ICO z 2014 roku wskazują na możliwość zastosowania triamcynolonu, zwłaszcza u osób z pseudofakcją, natomiast wytyczne PTO 2014 leczenie steroidami zaliczają do leczenia drugiej lub trzeciej linii, po iniekcjach doszkliskowych preparatów anti-VEGF i laseroterapii. Wytyczne PTO z 2014 roku wskazują możliwy do zastosowania triamcynolon (Kenalog), fluocynolon (Retisert, Iluvien) oraz deksametazon (Ozurdex) ze wskazaniem, że terapia kortykosteroidami niesie za sobą ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry (wskazano, że być może jest to jednak jakaś alternatywa leczenia u pacjentów z pseudofakcją),
- witrektomia (PTO 2014, ICO 2014), oraz
- terapię złożoną – fotokoagulacja (FK) łącznie z preparatem anti-VEGF (ICO 2014) czy też ranibizumab+FK, panfotokoagulacja+FK+ranibizumab/triamcynolon, bewacyzumab+triamcynolon, bewacyzumab+FK lub triamcynolon+FK (PTO 2014).

W wytycznych wskazano również, że pacjenci powinni mieć zoptymalizowane leczenie cukrzycy (ICO 2014), intensyfikację leczenia cukrzycy (PTD 2016) oraz wskazano, że pacjenci z DME wymagają właściwej opieki diabetologicznej (PTO 2014).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia cukrzycowego obrzęku plamki

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2016 (Polska)	<p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę</p> <p>Według wytycznych do metod leczenia pacjentów z retinopatią cukrzycową zalicza się:</p> <ol style="list-style-type: none"> Intensyfikacja leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy. Fotokoagulacja laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste): <ul style="list-style-type: none"> rodzaje fotokoagulacji laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ogniskowa – zalecana przy obecności zmian początkowych retinopatii i w <u>cukrzycowym obrzęku plamki</u> bez zajęcia dołka, ✓ panfotokoagulacja – zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. Witrektomia, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pod wpływem innych metod leczenia; zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami. W ciężkich stadiach cukrzycowego obrzęku plamki stosuje się doszkliskowe iniekcje preparatów przeciwciał anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu (opcjonalnie uzupełniane laseroterapią). Iniekcje są wskazane jako leczenie pierwszej linii w każdej postaci <u>cukrzycowego obrzęku plamki</u> z zajęciem dołka. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>). Doszkliskowe lub okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów, mających działanie antyangiogenne i przeciwobrzękowe, takich jak na przykład triamcynolon, deksametazon o przedłużonym działaniu lub octan fluocynolonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. W przypadkach nieodwracalnych zaburzeń widzenia konieczne jest przeprowadzenie konsultacji/rehabilitacji dla osób źle widzących lub ociemniałych.
PTO 2014 (Polska)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące zasad postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki</p> <p>Zgodnie z wytycznymi do metod leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME) należą:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Terapia anti-VEGF</u> – inhibitory VEGF prowadzą do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia. Ze względu na konieczność powtarzania zastrzyków terapia ta może być kosztowna i uciążliwa dla pacjenta. Wytyczne wskazują, że obecnie w terapii tej stosuje się ranibizumab i bewacyzumab (podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi <i>off-label</i>). Jednocześnie wytyczne wymieniają, że na dzień wydania wytycznych w Polsce są dopuszczone do obrotu dwa leki zarejestrowane w leczeniu DME (ranibizumab i aflibercept) <u>Fotokoagulacja plamki (FK) ogniskowa lub grid</u> – od 1985 roku jest to leczenie standardowe, zmniejsza o połowę ryzyko średniej utraty widzenia u pacjentów z klinicznie znamienym obrzękiem plamki w ciągu 3 lat. Laseroterapia, w porównaniu do iniekcji doszkliskowych, ma niższy koszt, wymaga rzadszego wykonywania zabiegu i powoduje mniej powikłań, jednakże niszcząc fotoreceptory powoduje powstawanie mroczków w polu widzenia. W badaniach porównawczych, iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF wywierają lepszy efekt terapeutyczny w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki niż laserokoagulacja, dlatego też leki te coraz częściej są stosowane jako leki pierwszej linii w leczeniu DME. Dodatkowo, niektóre badania wskazują na uzupełniające się działanie leków anti-VEGF oraz laserokoagulacji. <u>Kortykosteroidy</u> – leczenie steroidami jest traktowane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii, po iniekcjach doszkliskowych preparatów anti-VEGF i laseroterapii. Stosowanie tej terapii niesie za sobą ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry. Obecnie stosuje się: triamcynolon (Kenalog), fluocynolon (Retisert, Iluvien) oraz <u>deksametazon (Ozurdex)</u>. <u>Terapie złożone</u> – możliwe terapie, których skuteczność była sprawdzana w badaniach klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> ranibizumab i FK; panfotokoagulacja z FK z ranibizumabem lub triamcynolonem; bewacyzumab i triamcynolon; bewacyzumab i FK; triamcynolon i FK. <u>Leczenie chirurgiczne przy pomocy witektomii</u> z usunięciem lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki – stosowane w przypadku obrzęku plamki wywołanym trakcją szklistkowo-siatkówkową lub nasiatkówkową. <p>Pacjenci z DME wymagają właściwej opieki diabetologicznej z okresową kontrolą hemoglobiny glikowanej, poziomu lipidów i ciśnienia ogólnego. Uzyskanie pełnej kontroli metabolicznej powoduje zmniejszenie grubości siatkówki i poprawę widzenia u pacjentów z łagodną postacią DME bez wprowadzenia leczenia miejscowego.</p>
ICO 2014 (światowe)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME)</p> <p>Postępowanie w przypadku cukrzycowego obrzęku plamki:</p> <ol style="list-style-type: none"> Optymalizacja leczenia: poprawa kontroli glikemii (HbA1c>7,5%) oraz nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii; Łagodna lub umiarkowana postać DME bez zajęcia dołka – należy rozważyć ogniskową fotokoagulację laserową na przesięki z m krotętniaków. W przypadku zmian znajdujących się od plamki w odległości mniejszej niż 300 μm nie stosuje się leczenia; W przypadku ciężkiego DME z zajęciem dołka wraz z towarzyszącą utratą wzroku – anti-VEGF podawane doszkliskowo (np. ranibizumab, bewacyzumab) podawane co miesiąc, po rozważeniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>możliwości przerwania leczenia lub jego kontynuację w oparciu o stabilizację ostrości widzenia oraz optyczną tomografię koherencyjną (ang. <i>optical coherence tomography</i>, OCT). Zazwyczaj podaje się 8 iniekcji w ciągu pierwszego roku, 2 lub 3 w ciągu drugiego roku i 1-2 w ciągu trzeciego roku. W przypadku trwałego zgrubienia siatkówki i nieszczelności należy rozważyć zastosowanie laseroterapii po 24 tygodniach. Można rozważyć podawanie doszkliskowo triamcynolonu, szczególnie u pacjentów z pseudofakią;</p> <p>4. DME połączona z proliferacyjną retinopatią cukrzycową – zaleca się stosowanie łącznie doszkliskowo anti-VEGF i laseroterapię;</p> <p>5. Trakcja szkliskowo-plamkowa (ang. <i>vitreomacular traction</i>) lub błona przedsiatkówkowa w OCT – może być wskazana witrektomia.</p> <p>6. W sytuacji, gdy doszkliskowe iniekcje czynników anty-VEGF nie są dostępne preferowaną terapią jest laseroterapia ogniskowa. Odpowiednią alternatywą dla ran bizumabu lub afl berceptu stanowi bewacyzumab. Laseroterapia może być stosowana wcześniej w miejscach trwałego zgrubienia siatkówki u pacjentów nieodpowiadających na leczenie preparatami anty-VEGF.</p> <p>7. Laseroterapia.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie stosowane są (...), również inne środki steroidowe (Volon, Triamcinolon i inne). Zróżnicowany jest jednak system stosowania, który polega na comiesięcznych iniekcjach doszkliskowych Ozurdex, jako implant doszkliskowy, wykazuje swoją aktywność terapeutyczną przez około 6 miesięcy”.	<p>„W leczeniu DME stosuje się obecnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie ogólne cukrzycy przed wdrożeniem leczenia okulistycznego – 30% 2. Laseroterapia siatkówki – 80% 3. Leki anty VEGF – 60% 4. Steroidy podawane doszkliskowo – triamcynolon – 20% 5. Leczenie operacyjne – witrektomia tylna – 20% 6. Brak aktywnego leczenia – 30% 7. Leczenie skojarzone wszystkimi metodami – 30%”.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Każda technologia medyczna w rzeczywistej praktyce medycznej jest bardzo często uwarunkowana doświadczeniem lekarza ordynującego, w oparciu o przebieg jednostki chorobowej. W zasadzie, Ozurdex powinien być stosowany u pacjentów dorosłych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żyły środkowej siatkówki lub jej gałązki. Może być również wykorzystany u osób dorosłych z nieinfekcyjnym, a nawet idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej towarzyszącym zapaleniu tylnego odcinka gałki ocznej. Skuteczność terapeutyczna po jednorazowej iniekcji wynosi około 6 miesięcy, co daje odpowiednią argumentację do wyboru tego środka leczniczego”.	„Proponowana metoda leczenia DME za pomocą Ozurdexu nie zastąpi żadnej technologii obecnie stosowanej, może jedynie zmniejszyć odsetek pacjentów leczonych triamcynolonem, czyli konkurencyjnym steroidem. Najskuteczniejszy leczeniem jest leczenie skojarzone także wprowadzenie Ozurdexu może się przyczynić do zmniejszenia odsetka pacjentów nieleczonych. Proponowany program zwiększy również liczbę leczonych steroidami czyli zwiększy liczbę powikłań takich jak jaskra wtórna, rozwój zaćmy wtórnej i posterydowej, powikłań infekcji wirusowych oka”.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Tańszą technologią, którą można stosować we wskazaniu podanym na początku formularza może być np. stosowanie iniekcji doszkliskowych środków leczniczych o nazwie Triamcinolon, Volon (off label). Wymienione środki lecznicze nie są oficjalnie dopuszczone do stosowania w naszym kraju. Mogą być one stosowane np. w iniekcjach dostawowych w ortopedii”.	„Najtańszą technologią stosowaną w leczeniu DME jest skojarzone leczenie - fotokoagulacja laserowa siatkówki oraz leki anty VEGF (Avastin)”.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„W świetle najnowszych danych literaturowych, w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki, nie ma jednoznacznej oceny faworyzującej jeden ze środków leczniczych. Najnowsze publikacje w tym zakresie dotyczą np. stosowania Lucentisu lub Eylea, ale również nie są to udokumentowane, końcowe wyniki badań klinicznych i w dalszym ciągu mają one charakter poznawczy”.	„Najskuteczniejsze postępowanie w leczeniu DME to leczenie skojarzone wszystkimi dostępnymi metodami. Leczenie powinno rozpoczynać się od skutecznego postępowania w cukrzycy ze strony lekarza diabetologa (...). Dopiero od tego momentu rozpoczyna się leczenie siatkówki, w przeciwnym wypadku leczenie może być nieskuteczne (...). Leczenie opiera się na dokładnej diagnostyce (...)

Ekspert	prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[REDAKTOWANE]
		i powinno być prowadzone w sposób skojarzony. W pierwszym etapie prowadzi się leczenie fotokoagulacją i lekami anty VEGF, a w przypadku nieskuteczności takiego postępowania w drugim etapie ze względu na profil bezpieczeństwa włączane są leki steroidowe. W przypadku powikłań stosuje się leczenie chirurgiczne – witrektomia tylna”.
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„W pkt 6 [przyp. analityk Agencji: <i>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</i>] (...) szczegółowo zostały podane wskazania do stosowania w okulistyce przedmiotowego środka leczniczego. Ponieważ kortykosteroidy podane doszkliskowo mają działanie podobne, natomiast czas trwania aktywności farmakologicznej do 6 miesięcy daje przewagę tej technologii”.	„Wytyczne PTO preferują metodę kojarzenia laseroterapii, leków anty VEGF i steroidów (...). Przykładowe schematy: 1. ran bizumab i fotokoagulacja siatkówki (Badanie READ2) 2. ran bizumab i fotokoagulacja siatkówki (Badanie RESTORE) 3. ran bizumab z fotokoagulacją siatkówki w porównaniu z triamcynolonem i fotokoagulacją siatkówki (Badanie DRCR.net) 4. panfotokoagulacja z fotokoagulacją siatkówki z ranibizumabem lub triamcynolonem (Badanie DRCR.net) 5. bevacizumab i triamcynolon 6. bevacizumab i fotokoagulacja siatkówki 7. triamcynolon i fotokoagulacja siatkówki”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

Wg odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, lekami steroidowymi możliwymi do zastosowania doszkliskowo w terapii cukrzycowego obrzęku płamki są leki zawierające substancje czynną tj. triamcynolon, fluocynolon oraz deksametazon. W Polsce zarejestrowane w ocenianym wskazaniu oraz dopuszczone do obrotu są Ozurdex (deksametazon) oraz Iluvien (fluocynolon). Według opinii ekspertów klinicznych, od których Agencja otrzymała stanowisko, obecnie stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej, w ocenianym wskazaniu jest triamcynolon (stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, *off-label*). Zgodnie z opinią eksperta, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], triamcynolon w cukrzycowym obrzęku płamki może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów - grupy JGP B98 *Leczenie zachowawcze okulistyczne* [przyp. analityka Agencji: 14.76 *Iniekcje doszkliskowe*; 14.769 *Iniekcje doszkliskowe innego leku*] lub Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej. Lek zawierający substancję czynną triamcynolon w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
octan triamcynolonu podawany doszkliskowo (produkt leczniczy Kenalog)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Stosowany powszechnie w polskiej praktyce klinicznej; ▪ Rekomendowany przez polskie (PTO 2014) oraz zagraniczne wytyczne kliniczne; ▪ Zalecany w leczeniu DME przez ekspertów z dziedziny okulistyki; ▪ Doniesienia kliniczne z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizowanej populacji pacjentów; ▪ Opcja leczenia cechująca się niskimi kosztami w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; ▪ Stanowi terapię, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez deksametazon podawany doszkliskowo”. 	Patrz komentarz pod tabelą.
obserwacja (strategia <i>watch&wait</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Stosowana w polskiej praktyce klinicznej; ▪ Wymieniana w polskich (PTO 2014) oraz zagranicznych wytycznych klinicznych jako opcja postępowania w omawianej jednostce chorobowej ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji pacjentów z DME niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami oraz subpopulacji pacjentów z DME niemogących się poddać leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami; ▪ Najtańsza opcja postępowania terapeutycznego w DME w Polsce ▪ Dostępność doniesień naukowych oceniających efektywność stosowania w przedmiotowym wskazaniu”. 	Brak uwag.

Mając na uwadze zapisy projektu programu lekowego (patrz rozdz. 3.1.2.2.), właściwym komparatorem dla leku Ozurdex (deksametazon) są inne kortykosteroidy podawane doszkliskowo. Odnalezione wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 3.4.1.) wskazują, że doszkliskowe iniekcje kortykosteroidów można wykonać z zastosowaniem oprócz deksametazonu także triamcynolonem i fluocynolonem. Z uwagi na fakt, iż w polskiej praktyce klinicznej iniekcje kortykosteroidami stosuje się jedynie z wykorzystaniem triamcynolonu (patrz rozdz. 3.4.2.), należy uznać, że jest on właściwym komparatorem dla leku Ozurdex (deksametazon).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowo) w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi: obserwacją (strategia *watch and wait*) i octanem triamcynolonu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, m.in. pacjenci pediatryczni, zdrowi, pacjenci dostatecznie reagujący na fotokoagulację laserową i mogący się poddać takiej terapii itp.	Kryteria włączenia w programie zdrowotnym obejmują dodatkowo najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME od 0,1 do 0,5 określoną wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), grubość centralnej części siatkówki ≥ 275 μm oraz zgoda pacjenta na leczenie implantem doszkliskowym.
Interwencja	Deksametazon 700 μg w postaci implantu do ciała szklistego (Ozurdex) PRN co najmniej 6 miesięcy	Inna substancja czynna, inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia sposób podawania, m.in. krople do oczu, inny schemat dawkowania; leczenie skojarzone z fotokoagulacją laserową	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obserwacja (strategia <i>watch and wait</i>); ▪ triamcynolon (Kenalog) w dawce 4 mg/0,1 ml PRN (co ≥ 3 miesiące) 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inna substancja czynna, inny sposób podania kortykosteroidu)	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA (% pts z ≥ 15 literowa poprawa ostrości widzenia względem wartości wyjściowych); ▪ ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA $\geq 20/40$ wg tablic Snellena); ▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych; ▪ czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA; ▪ jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); ▪ AEs ogółem; ▪ oczne AEs; 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia lub ich brak; zbyt krótki okres obserwacji (np. 3-4 miesiące)	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie AEs; ▪ parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP \geq 25 mmHg, itp.); ▪ zaćma; ▪ zgony. 		
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) <i>head-to-head</i>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia m.in. opracowania wtórne, listy, komentarze	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane; ▪ Badania niepublikowane, dla których uzyskano dostęp do raportu z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report, CSR); ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz CRD (tylko badania wtórne), NICE, AHRQ, a także przeszukano rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.clinicaltrialsregister.eu> i <http://allerganclinicaltrials.com>. W celu ograniczenia liczby rekordów strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „cukrzycowy obrzęk płamki”, natomiast zawężenie nie dotyczyło rodzaju badań, komparatora, punktów końcowych i statusu publikacji. Jako datę wyszukiwania podano 11-13 stycznia 2016 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline via PubMed z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy substancji czynnej (deksametazon), nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Ozurdex) oraz jednostki chorobowej (cukrzycowy obrzęk płamki). Wyszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8 czerwca 2016 roku.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania RCT, dla porównania DEX vs SHAM/OBS:

- MEAD-010 – opisane w 3 publikacjach (Boyer 2014, Danis 2015, Augustin 2015) oraz niepublikowanym raporcie HTA (SMC 2014), wyniki badania są prezentowane na stronie clinicaltrials.gov pod numerem NCT00168389,
- MEAD-011 – opisane w 3 publikacjach (Boyer 2014, Danis 2015, Augustin 2015) oraz niepublikowanym raporcie HTA (SMC 2014), wyniki badania są prezentowane na stronie clinicaltrials.gov pod numerem NCT00168337,
- NCT00035906 – opisane w 2 publikacjach (Haller 2010, Kuppermann 2007);

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 opracowań wtórnych: O'Doherty 2008, Kiddee 2013, Ford 2013, Grover 2008 i Korobelnik 2015 oraz 6 badań RCT, dla porównania pośredniego:

- Olk 1986 (LAS vs OBS),
- Ladas 1993 (LAS vs OBS),
- badanie ETDRS (LAS vs OBS) – badanie niepublikowane,
- Ockrim 2008 (TRI vs LAS),

- *DRCR.net 2008* (TRI vs LAS) – opisane w 2 publikacjach (*DRCRN 2008, DRCRN 2009*), wyniki badania są prezentowane na stronie *clinicaltrials.gov* pod numerem *NCT00367133*,
- *Gillies 2006* (TRI vs SHAM).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania RCT porównujące deksametazon (DEX) z leczeniem pozorowanym lub obserwacją (SHAM/OBS) oraz 6 badań RCT dla porównania pośredniego porównującego deksametazon (Ozurdex) z octanem triamcynolonu (TRI) w postaci iniekcji doszkliskowych.

Skrótowną charakterystykę tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skrótowna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<u>Badania pierwotne, porównanie bezpośrednie deksametazon (Ozurdex) vs iniekcje pozorowane/obserwacja</u>			
<p><i>MEAD-010</i> (<i>NCT00168389</i>) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Allergan Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (59 ośrodków w 10 krajach: Australia, Kanada, Czechy, Niemcy, Izrael, Filipiny, Portugalia, Afryka Południowa, Hiszpania, USA); ▪ liczby ramion: 3; ▪ randomizowane; ▪ potrójnie zaślepione; ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 36-39 miesięcy; ▪ interwencje: <p>Grupa A: DEX 0,7 mg; Grupa B: DEX 0,35 mg; Grupa C: SHAM.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 r.ż; ▪ rozpoznana cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ cukrzycowy obrzęk płamki; ▪ wcześniejsze stosowanie terapii farmakologicznej lub laseroterapii; ▪ pacjenci wcześniej nieleczeni (u których laseroterapia była nieskuteczna lub którzy odmówili jej zastosowania); ▪ BCVA w badanym oku od 34 do 68 liter (20/200-20-50); ▪ grubość centralnej części siatkówki (CRT) ≥ 300 μm, w odległości 1 mm od środkowego pola płamki (wykazana w badaniu optycznej koherentnej tomografii, OCT). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 163 os.; Grupa B: 166 os.; Grupa C: 165 os..</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥15 liter ETDRS uzyskana na końcu badania względem wartości wyjściowych) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA, odsetek pacjentów z BCVA ≥20/40); ▪ poprawa BCVA ≥10 liter ETDRS; ▪ czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥15 liter ETDRS; ▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); ▪ jakość życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs ogółem; ▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu ocznych AEs, innych niż oczne AEs, z powodu braku skuteczności); ▪ oczne zdarzenia niepożądane (AEs); ▪ ciężkie AEs; ▪ parametry dotyczące ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); ▪ zaćma; ▪ parametry kontroli cukrzycy (HbA1c i GFR); ▪ bezpieczeństwo na podstawie badań biomikroskopii i oftalmoskopii; ▪ zgony.
<p><i>MEAD-011</i> (<i>NCT00168337</i>) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Allergan Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (72 ośrodki w 14 krajach: Brazylia, Kanada, Kolumbia, Francja, Węgry, Indie, Włochy, Nowa Zelandia, Polska, Singapur, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania, USA); ▪ liczba ramion: 3; ▪ randomizowane; ▪ potrójnie zaślepione; ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 36-39 miesięcy; ▪ interwencje: <p>Grupa A: DEX 0,7 mg; Grupa B: DEX 0,35 mg; Grupa C: SHAM.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 r.ż; ▪ rozpoznana cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ cukrzycowy obrzęk płamki; ▪ wcześniejsze stosowanie terapii farmakologicznej lub laseroterapii; ▪ pacjenci wcześniej nieleczeni(u których laseroterapia była nieskuteczna lub którzy odmówili jej zastosowania); ▪ BCVA w badanym oku od 34 do 68 liter (20/200-20-50); ▪ grubość centralnej części siatkówki (CRT) ≥ 300 μm, w odległości 1 mm od środkowego pola płamki (wykazana w badaniu 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥15 liter ETDRS uzyskana na końcu badania względem wartości wyjściowych) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA, odsetek pacjentów z BCVA ≥20/40); ▪ poprawa BCVA ≥10 liter ETDRS; ▪ czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA ≥15 liter ETDRS; ▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); ▪ jakość życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs ogółem; ▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		optycznej koherentnej tomografii, OCT). <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 188 os.; Grupa B: 181 os.; Grupa C: 185 os.	ocznych AEs, innych niż oczne AEs, z powodu braku skuteczności); ▪ oczne zdarzenia niepożądane (AEs); ▪ ciężkie AEs; ▪ parametry dotyczące ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); ▪ zaćma; ▪ parametry kontroli cukrzycy (HbA1c i GFR); ▪ bezpieczeństwo na podstawie badań biomikroskopii i oftalmoskopii; ▪ zgony.
NCT00035906 (Haller 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Oculex Pharmaceuticals Inc. Allergan Inc.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (29 ośrodków w USA); ▪ liczba ramion: 3; ▪ randomizowane; ▪ podwójnie zaślepienie – w odniesieniu do dawek DEX, brak zaślepienia pacjentów pomiędzy DEX i OBS ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 90 dni (3 miesiące) i 180 dni (6 miesięcy) ▪ interwencje: Grupa A: DEX 0,35 mg; Grupa B: DEX 0,7 mg; Grupa C: OBS	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 r.ż.; ▪ obrzęk płamki utrzymujący się co najmniej 90 dni po laseroterapii lub terapii medycznej; ▪ obrzęk płamki spowodowany retinopatią cukrzycową; ▪ BCVA od 67 do 35 liter (20/40-20/200) <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 105 os., w tym 57 z DME; Grupa B: 105 os., w tym 57 z DME; Grupa C: 105 os., w tym 57 z DME.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥10 liter ETDRS uzyskana w 90 dniu względem wartości wyjściowych); <u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA ≥15 i ≥10 liter ETDRS; ▪ poprawa 2 lub 3-stopnie w obrazie angiografii przecieku fluoresceiny (na 9-stopniowej skali); ▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT); Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie badania ogółem; ▪ oczne zdarzenia niepożądane (AEs); ▪ parametry dotyczące ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); ▪ zaćma.
Badania pierwotne dla octanu triamcynolonu (iniekcje doszkliskowe)			
Oik 1986 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bd odnośnie liczby ośrodków (USA); ▪ randomizowane; ▪ bd odnośnie zaślepienia; ▪ typ hipotezy: bd; ▪ okres obserwacji: 24 mies. ▪ interwencje: Grupa A: LAS (fotokoagulacja typu grid) Grupa B: OBS	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2 z udokumentowanym rozlanym DME; ▪ Hb A1c ≤10 mg/dl oraz wartość ciśnienia rozkurczowego < 100 mmHg; ▪ BCVA po korekcji <20/32 + 2 i > 20/200-3 w skali ETDRS. <u>Liczba oczu:</u> Grupa A: 82 Grupa B: 78	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa BCVA; ▪ brak poprawy BCVA; ▪ pogorszenie BCVA; ▪ analiza BCVA w podgrupach. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwania badania; ▪ oczne zdarzenia niepożądane ▪ zgony.
Ladas 1993 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bd odnośnie liczby ośrodków (Grecja); ▪ randomizowane; ▪ bd odnośnie zaślepienia; ▪ typ hipotezy: bd; ▪ okres obserwacji: 36 mies. ▪ interwencje: Grupa A: LAS (fotokoagulacja typu grid) Grupa B: OBS	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatia cukrzycowa oraz klinicznie istotny (wg ETDRS) i potwierdzony obrzęk płamki; ▪ wartość ciśnienia rozkurczowego krwi ≤ 100 mgHg oraz wartość Hb A1c <10 mgdl. <u>Liczba oczu:</u> Grupa A: 27 Grupa B: 23	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ znacząca zmiana BCVA definiowana została jako zmiana ≥ 10 liter – zgodnie z tym obserwowano: pogorszenie, poprawę, lub brak obserwowanych zmian BCVA. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwania badania.
Badanie ETDRS			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Ockrim 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> Special Trustees of Moorfields Eye Hospital</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jednoośrodkowe (Wielka Brytania); ▪ randomizowane; ▪ brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki; ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 12 mies. ▪ interwencje: Grupa A: TRI 4mg Grupa B: fotokoagulacja laserowa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujący się ≥ 4 miesięcy, istotny klinicznie DME; ▪ co najmniej 1 wcześniejsza laseroterapia; ▪ BCVA między 6/12, a 3/60; ▪ Ostrość wzroku (VA) w drugim oku $\geq 3/60$; ▪ Czas trwania utraty ostrości wzroku < 24 miesięcy. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 43 os. Grupa B: 45 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność: ▪ poprawa BCVA (poprawa ostrości widzenia ≥ 15 liter ETDRS uzyskana po 12 miesiącach względem wartości wyjściowych.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Ocena skuteczności: ▪ zmiany średniej BCVA; ▪ średnia redukcja grubości centralnej części siatkówki oraz jej objętości.</p> <p>Bezpieczeństwo: ▪ przerwania badania; ▪ oczne zdarzenia niepożądane; ▪ średnie zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP); ▪ zmiany w bezdołkowej strefie naczyniowej; ▪ zgony.</p>
<p><i>DRCR.net 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Allergan Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (88 ośrodków w USA); ▪ randomizowane; ▪ podwójne zaślepienie: pacjentów (tylko w przypadku TRI – osoby nie wiedziały jaką dawkę otrzymywały, brak zaślepienia laseroterapia vs TRI) i osoby oceniające wyniki; ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 36 mies. ▪ interwencje: Grupa A: ogniskowa fotokoagulacja laserowa lub fotokoagulacja typu grid Grupa B: TRI 1 mg Grupa C: TRI 4 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 r.ż.; ▪ zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ BCVA pomiędzy 73 (20/40) a 24 (20/320); ▪ grubość siatkówki ≥ 250 μm (średnia z dwóch pomiarów na podstawie badania OCT); ▪ bez oczekiwania na punktową fotokoagulację w ciągu najbliższych 4 m-cy. <p><u>Liczba oczu:</u> Grupa A: 330 Grupa B: 256 Grupa C: 254</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność: ▪ średnia zmiana BCVA (poprawa, pogorszenie, brak zmian).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność: ▪ zmiany w grubości siatkówki.</p> <p>Bezpieczeństwo: ▪ przerwanie badania; ▪ oczne zdarzenia niepożądane; ▪ ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) ▪ zgony.</p>
<p><i>Gillies 2006</i> <u>Źródło finansowania:</u> The Sydney Eye Hospital Foundation, Ophthalmic Research Institute of Australia, Juvenile Diabetes Research Foundation, Diabetes Australia Research Trust</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (Australia); ▪ randomizowane; ▪ podwójne zaślepienie: pacjentów i osoby oceniające wyniki; ▪ typ hipotezy: bd; ▪ okres obserwacji: 24 mies. ▪ interwencje: Grupa A: TRI 4 mg w 0,1 ml roztworu Grupa B: SHAM (podspójkowa iniekcja soli fizjologicznej) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujący się DME po odpowiednim leczeniu przy zastosowaniu lasera; ▪ poważny DME (włączając dołek środkowy siatkówki oka), rozlany lub centralny/ogniskowy; ▪ ≥ 3 m-ce po przynajmniej jednej sesji laseroterapii; ▪ BCVA 20/30 lub gorzej. <p><u>Liczba oczu:</u> Grupa A: 34 Grupa B: 35</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Skuteczność: ▪ poprawa BCVA logMar ≥ 5 liter.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność: ▪ jakiegokolwiek zmiany w ostrości widzenia, ▪ zmiany w grubości centralnej części siatkówki.</p> <p>Bezpieczeństwo: ▪ umiarkowane lub poważne zdarzenia niepożądane.</p>

Wszystkie dane do badań *MEAD-010* i *MEAD-011* wnioskodawca ekstrahował z publikacji głównej *Boyer 2014*, w przypadku braku informacji dane uzupełniono w oparciu o pozostałe publikacje lub rejestr *ClinicalTrials.gov*, a także w oparciu o raport HTA (SMC 2014). Natomiast wszystkie dane z badania *NCT00035906* wnioskodawca ekstrahował z publikacji *Haller 2010*.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań włączonych do porównania bezpośredniego znajduje się w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania, razem z badaniami wykorzystanymi do porównania pośredniego, włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali JADAD:

- badanie *MEAD-010* – 5/5 pkt;
- badanie *MEAD-011* – 5/5 pkt;
- badanie *NCT00035906* – 3/5 pkt (utrata 2 pkt wynikała z braku zaślepienia pomiędzy ocenianymi ramionami (DEX vs OBS));

oraz badań wykorzystanych do porównania pośredniego:

- badanie *Olk 1986* – 3/5 pkt (utrata 2 pkt wynikała z braku informacji o zaślepieniu badania);
- badanie *Ladas 1993* – 2/5 pkt (utrata 3 pkt wynikała z braku opisu randomizacji oraz braku informacji o zaślepieniu badania);
- badanie *ETDRS* [redacted];
- badanie *Ockrim 2008* – 3/5 pkt (utrata 2 pkt wynikała z braku informacji o zaślepieniu badania);
- badanie *DRCR.net 2008* – 3/5 pkt (utrata 2 pkt wynikała z braku informacji o zaślepieniu badania);
- badanie *Gillies 2006* – 5/5 pkt.

Analitycy Agencji zgadzają się z przedstawioną oceną jakości badań.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wybrane ograniczenia jakości badań dotyczących leku Ozurdex

- W badaniu *NCT00035906* nie zastosowano maskowania i zaślepienia – str. 153 AKL;
- W badaniach *MEAD* dopuszczone było zastosowanie leczenia ratunkowego (fotokoagulacja laserowa lub operacja zaćmy), co prowadziło do większej ilości pacjentów przerywającej badania w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu *NCT00035906* w przypadku wystąpienia stanu zapalnego w drugim oku dopuszczano zastosowanie steroidów systemowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a w przypadku utraty ostrości wzroku o co najmniej 15 liter ETDRS dopuszczano inne leczenie (fotokoagulacja laserowa lub podawany doustnie triamcynolon), co mogło prowadzić do przeszacowania wyników w ramieniu kontrolnym – str. 154 AKL;
- „w celu uzupełnienia brakujących danych odnośnie oceny poprawy BCVA ≥ 15 i 10 liter ETDRS oraz średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowej autorzy eksperymentów *MEAD* i *NCT00035906* posłużyli się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. *last observation carried forward*), w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową. Zastosowanie ww. metody, w przypadku stwierdzenia znaczącej różnicy w odnotowanych rezygnacjach z badania (co miało miejsce w badaniach *MEAD*), może powodować zaburzenie otrzymanych wyników. Zatem, wyniki, w których zastosowano metodę LOCF należy traktować z dużą ostrożnością”. – str. 154 AKL;

Wybrane ograniczenia jakości badań wykorzystanych do porównania pośredniego

- W badaniach *Olk 1986*, *Ladas 1993*, badanie *EDTRS*, *Ockrim 2008* nie zastosowano zaślepienia, natomiast w badaniu *DRCR.net 2008* zastosowano częściowe zaślepienie. W przypadku świadomości pacjentów odnośnie stosowanej u nich terapii wyniki uzyskane dla TRI mogły być przeszacowane, a LAS niedoszacowane – str. 153 AKL;
- W badaniu *Gillies 2006* w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach leczenia pacjenci otrzymywali laseroterapię, co zaburzało otrzymane wyniki – str. 154 AKL;
- Do badań *Olk 1986*, *Ladas 1993*, *DRCR.net 2008* i *Gillies 2006* zostali włączeni pacjenci z obuocznym DME (*bilateral DME*) (od ok. 19% do ok. 74% populacji), u których do jednego oka podawano ocenianą interwencję, natomiast do drugiego kontrolę – „istnieje pewne prawdopodobieństwo, iż podanie interwencji do jednego oka wpłynie na wynik widzenia w drugim oku (przenikanie leku do krwiobiegu); zastosowanie obliczeń statystycznych nie uwzględniało współczynnika korelacji dla tych samych pacjentów znajdujących się w obu grupach terapeutycznych (przy zastosowaniu interwencji do obu oczu u danego pacjenta)” – str. 155 AKL;

Uwagi analityków Agencji:Badanie dotyczące leku Ozurdex:

- Pomędzy badaniami włączonymi do przeglądu wnioskodawcy (badania *MEAD* i *NCT00035906*) zidentyfikowano nieznaczne różnice w zakresie metodologii odnoszące się do zaślepienia prób oraz czasu trwania prób: długoterminowe (3 lata) i krótkoterminowe (6 miesięcy);
- Liczba pacjentów włączonych do badań *MEAD* była zbliżona (po ok. 175 pacjentów w każdym ramieniu badania), natomiast w badaniu *NCT00035906* uczestniczyło trzykrotnie mniej pacjentów (po 57 pacjentów w każdym ramieniu badania);
- Alokacja pacjentów w badaniach *MEAD* i *NCT00035906* polegała na randomizacji w stosunku 1:1:1;
- Stopień utraty pacjentów był różny w badaniach *MEAD* i *NCT00035906*, był również różny w poszczególnych grupach (w badaniu *MEAD*: 35,9% w grupie DEX i 56,6% w grupie SHAM, a w badaniu *NCT00035906*: 7,6% w grupie DEX i 13,3% w grupie OBS). Powodem licznej utraty pacjentów był brak skuteczności terapii oraz dostępność do terapii ratunkowej (*escape therapy*), której otrzymanie wiązało się z wyłączeniem pacjenta z badania. Ponadto, pacjent mógł być wykluczony z badania w dowolnej chwili z dowolnej przyczyny według uznania pacjenta lub badacza. W badaniu *MEAD* przyczyny utraty pacjentów w porównywanych grupach były podobne, natomiast w badaniu *NCT00035906* różniły się;
- Nie wszystkie informacje kliniczne dotyczące charakterystyki pacjentów włączonych do badania *NCT00035906* zostały podane (np. typ cukrzycy, IOP w mmHg);
- Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badań pacjentów (populacja ITT – *intention-to-treat*);
- Nie odnaleziono opublikowanych badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo (DEX) z octanem triamcynolonu (TRI) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki, w związku z czym autorzy przeglądu wnioskodawcy przeprowadzili analizę pośrednią przez wspólną grupę referencyjną.
- Dawkowanie dotyczące podania pierwszej dawki deksametazonu w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL oraz z programem lekowym, natomiast kryterium kwalifikacji podania kolejnej dawki leku nie obejmowało udokumentowanej poprawy po poprzedniej iniekcji, przy czym takie kryterium zawarto w ocenianym projekcie programu lekowego;
- Populacja włączona do badań wykorzystanych do porównania bezpośredniego jest zbliżona do populacji zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w której interwencja byłaby stosowana, jednakże w badaniach *MEAD* większość wyników podawana jest dla grupy pacjentów z DME niezależnie czy były to osoby wcześniej leczone czy stosujące deksametazon jako pierwszą linię leczenia.

Badania wykorzystane do porównania pośredniego:

- Badanie *ETDRS* jest badaniem nieopublikowanym, brak jest informacji na jego temat w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dane dotyczące badania *ETDRS* wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy pobrano z nieopublikowanego raportu HTA (*SMC 2014*);
- W 4 badaniach (*Oik 1986*, *Ladas 1993*, badanie *ETDRS* i *Gillies 2006*) nie została podana informacja dotycząca typu hipotezy badawczej;
- W badaniach *Ladas 1993* i *ETDRS* nie podano informacji odnośnie sposobu randomizacji;
- W 2 badaniach (*Oik 1986* i *Ockrim 2008*) podano jedynie stopień utraty pacjentów ogółem, bez podziału na porównywane grupy, natomiast w 1 badaniu (badanie *ETDRS*) w ogóle nie podano informacji odnośnie utraty pacjentów;
- W badaniu *DRCR.net 2008* zaślepienie dotyczyło jedynie interwencji w zakresie otrzymywanej dawki (nie zastosowano zaślepienia pomiędzy ramionami TRI i LAS), w badaniu *Ockrim 2008* brak informacji dotyczącej zaślepienia w odniesieniu do osób oceniających wyniki, a w 3 badaniach nie zawarto w ogóle informacji odnośnie zaślepienia (*Oik 1986*, *Ladas 1993* i badanie *ETDRS*);
- Populacja w większości badań włączonych do porównania pośredniego dotyczyła pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze leczenie (w większości badań fotokoagulację), jednakże w nieopublikowanym badaniu *ETDRS* uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, natomiast w badaniach *Oik 1986* oraz *Ladas 1993* nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby.

Zgodność z kryteriami kwalifikacji do ocenianego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kryteriów włączenia pacjentów do badań *MEAD-010*, *MEAD-011* i *NCT00035906* z kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 10. Porównanie kryteriów włączenia do badań z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Badanie <i>MEAD-010</i>	Badanie <i>MEAD-011</i>	<i>NCT00035906</i>
Pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż kortykosteroidami (iniekcje doszkliskowe anty-VEGF (aflibercept, bewacyzumab lub ranibizumab) lub fotokoagulację laserową) lub z przeciwwskazaniami do ww. leczenia	+/- Pacjenci leczeni wcześniej farmakologicznie lub laseroterapią oraz pacjenci <u>nieleczeni wcześniej</u> (odmowa terapii laserowej lub brak korzyści klinicznej z laseroterapii w ocenie lekarza)	+/- Pacjenci leczeni wcześniej farmakologicznie lub laseroterapią <u>oraz pacjenci nieleczeni wcześniej</u> (odmowa terapii laserowej lub brak korzyści klinicznej z laseroterapii w ocenie lekarza)	+/- Do badania włączano pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym retinopatią cukrzycową, niedrożnością żył siatkówki, zapaleniem błony naczyniowej oka lub zespołem Irvina-Gassa, przy czym w AKL uwzględniono wyłącznie wyn ki dotyczące pacjentów z DME.
Wiek ≥ 18 roku życia	+	+	+ Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów ≥ 12 r.ż, jednak zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania, wszyscy pacjenci byli w wieku ≥ 18 r.ż.
Rozpoznana cukrzyca 1 lub 2 typu	+	+	+/- W badaniu przedstawiono wyniki dla populacji osób z DME, przy czym nie wskazano typu cukrzycy u tych pacjentów.
Obrzęk plamki w przebiegu retinopatii cukrzycowej	+	+	+ Całe badanie obejmowało pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym retinopatią cukrzycową, niedrożnością żył siatkówki, zapaleniem błony naczyniowej oka lub zespołem Irvine-Gassa, przy czym była możliwość wyodrębnienia wyników dla pacjentów z DME.
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME od 0,1 do 0,5 określona wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)	- BCVA od 20/50 do 20/200 ekwiwalent wg tablicy Snellena (od 0,4 do 1,0*)	- BCVA od 20/50 do 20/200 ekwiwalent wg tablicy Snellena (od 0,4 do 1,0*)	- BCVA od 20/40 do 20/200 ekwiwalent wg tablicy Snellena (od 0,3 do 1,0*)
Grubość centralnej części siatkówki $\geq 275 \mu\text{m}$	- Grubość centralnej części siatkówki $\geq 300 \mu\text{m}$	- Grubość centralnej części siatkówki $\geq 300 \mu\text{m}$	-
Zgoda pacjenta na leczenie	+	+	+

*konwersja wyników na podstawie publikacji Gregori 2010.

Oba badania *MEAD* (*MEAD-010* i *MEAD-011*) pod względem metodologicznym były identyczne.

Do badań *MEAD* włączano pacjentów zarówno wcześniej leczonych (farmakoterapią, fotokoagulacją laserową), jak i pacjentów, dla których zastosowanie deksametazonu podawanego doszkliskowo stanowiło pierwszą linię leczenia. W badaniach *MEAD* przedstawienie wyników dla pacjentów wcześniej leczonych było możliwe tylko dla niektórych punktów końcowych. Pacjenci, którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż kortykosteroidami mogą charakteryzować się większą opornością na leczenie w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych, dlatego wyniki skuteczności klinicznej dla terapii deksametazonem przedstawiane dla całej grupy pacjentów z DME (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych) mogą okazać się zawyżone w stosunku do grupy pacjentów stanowiących grupę docelową programu lekowego.

We wszystkich badaniach analizowano wyniki dla pacjentów dorosłych – w badaniu *NCT00035906* kryterium włączenia obejmowało pacjentów powyżej 12 roku życia, jednakże ostatecznie w analizowanych grupach dolna granica wieku była wyższa niż 18 lat.

Do badania *NCT00035906* włączano pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym retinopatią cukrzycową, niedrożnością żył siatkówki, zapaleniem błony naczyniowej oka lub zespołem Irvina-Gassa. Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1:1 do trzech grup ze stratyfikacją odnośnie przyczyny obrzęku płamki (DME – po 57 pts w grupie, RVO, zapalenie błony naczyniowej oka lub zespołem Irvina-Gassa). W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące pacjentów z DME.

W żadnym z włączonych do przeglądu badań najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME nie była zgodna z kryterium kwalifikacji do programu lekowego i tylko część zakresów się pokrywała. Do wszystkich badań kwalifikowani byli pacjenci z upośledzeniem ostrości wzroku od umiarkowanej do ostrości wzroku prawie prawidłowej, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej odnoszącej się do pacjentów z ciężkim upośledzeniem wzroku, którzy kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego.

W badaniach *MEAD* włączano pacjentów z większą wyjściową wartością grubości siatkówki w porównaniu z kryteriami kwalifikacji zwartymi w programie lekowym. W badaniu *NCT00035906* nie podano informacji na temat tego parametru

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji przyjęto iloraz szans (OR). W obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* lub metodę Peto. Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru NNT lub NNH. Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD). W przypadku, gdy różnica średnich w ocenie poszczególnych punktów końcowych została obliczona przez autorów badania i przedstawiona w publikacji autorzy analizy wnioskodawcy zaniechali przeprowadzenia własnych obliczeń opierając wnioskowanie na opublikowanych danych. Wyniki metaanalizy wyrażono w formie parametru OR.

W porównaniach pośrednich przez wspólny komparator wykorzystano uogólnioną metodę Büchera.

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 AKL):

- „Autorzy raportu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej DEX vs TRI, pomimo możliwej heterogeniczności klinicznej; główną różnicą w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami był brak zaślepienia prób *Olk 1986, Ladas 1993, badanie ETDRS, Ockrim 2008 i DRCR.net 2008*”;
- „Ważny jest również czas, w którym podczas badania przeprowadzano operacje zaćmy, gdyż przekładało się to na poprawę ostrości widzenia pacjentów po operacji, zatem wpływało na wyniki skuteczności klinicznej. W badaniach *MEAD-010* i *MEAD-011* wyniki skuteczności deksametazonu (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowej) dla całej populacji uwzględniające większość pacjentów z naturalną soczewką, u których zaćma występowała w czasie badania wskazują na tendencję pogarszania się widzenia aż do 24 miesiąca (do którego wykonano większość operacji zaćmy i po którym znów obserwowano tendencję wzrostową poprawy widzenia u tych pacjentów). Udowodniono, iż u pacjentów pseudofakijnych, u których nie mogła wystąpić zaćma skuteczność deksametazonu była utrzymywana w całym okresie badania (do 3 lat). Zatem obserwowany efekt nie pochodził defacto od obniżenia skuteczności deksametazonu w tym okresie, lecz był wynikiem występowania zdarzeń niepożądanych – zaćmy, która wiąże się bezpośrednio z utratą ostrości widzenia. Rozważając porównanie pośrednie DEX vs TRI dla tego punktu końcowego (ostrość widzenia) w okresie obserwacji równym 24 miesiące należy mieć na uwadze powyższe, a rozbieżność co do czasu wykonywania operacji zaćmy w badaniach powinna przekładać się na obniżenie wiarygodności tego porównania”;
- „Z uwagi na brak zbieżności co do czasu wykonywanych operacji zaćmy pomiędzy badaniami *MEAD* oraz *Gillies 2006* prezentowane wyniki porównania pośredniego DEX vs TRI przez wspólny komparator SHAM/OBS dla 24 miesiąca nie stanowią wiarygodnych wyników i zostały umieszczone w analizie wrażliwości w (...)”.

Uwagi analityków Agencji:

- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono źródła informacji, na podstawie którego stwierdzano istotność kliniczną poprawy w ocenianych punktach końcowych.
- Przeprowadzono metaanalizę badań *MEAD-010* i *MEAD-011* dla zbieżnych okresów obserwacji, ze względu na stwierdzony brak heterogeniczności klinicznej i metodologicznej pomiędzy tymi badaniami. Z uwagi na różne okresy leczenia i obserwacji pomiędzy badaniami *NCT00035906* oraz *MEAD*, wyniki dla krótkiego i długiego okresu obserwacji przedstawiono oddzielnie. W przypadku możliwości ekstrakcji danych z badań *MEAD* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy przeprowadzono agregację wyników wszystkich włączonych badań dla zbieżnych punktów końcowych;
- Nie analizowano heterogeniczności klinicznej w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z badań *MEAD*, a jedynie do całej populacji pacjentów włączonych do tych badań. W publikacji *Augustin 2015* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z badań *MEAD*, natomiast nie odnaleziono punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji z punktami ocenianymi w badaniu *NCT00035906*, w którym populacja pacjentów obejmowała jedynie tych wcześniej leczonych (nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy);
- Dla punktów końcowych: poprawa BCVA ≥ 10 i ≥ 15 liter, średnia zmiana BCVA, przerwanie badania ogółem, nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego deksametazonu z triamcynolonem, z powodu rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź z powodu braku możliwości przeprowadzenia odpowiednich obliczeń statystycznych;
- Stwierdzona heterogeniczność wyników (metaanalizy łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badania ogółem w okresie obserwacji równym 6 miesięcy; DEX vs SHAM (*MEAD-010*, *MEAD-011*, *NCT00035906*)), mogła wynikać z warunków określonych w protokole badania *MEAD* związanych z dużą dostępnością pacjentów do terapii ratunkowej (z uwagi na grupę SHAM – pacjenci pozostawieni bez leczenia), co w konsekwencji generowało większy odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać badanie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na obszerność analiz wnioskodawcy w niniejszej analizie przedstawiono wybrane wyniki – całość wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach: 51-71 oraz 107-110.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono oddzielnie dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 miesięcy) – badania *MEAD-010* i *MEAD-011* i krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – badania *MEAD-010*, *MEAD-011* i *NCT00035906*.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Długi okres obserwacji – MEAD-010 i MEAD-011

Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) ≥ 15 liter ETDRS – pierwszorzędkowy punkt końcowy

W obu badaniach, *MEAD-010* i *MEAD-011*, w celu uzupełnienia brakujących danych posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*), w której ostatnią odbytą wizytę traktuje się jako końcową.

W obu badaniach poprawę ostrości widzenia ≥ 15 liter w 12, 24 i 36/39 miesiącu leczenia obserwowano u większego odsetka pacjentów otrzymujących DEX w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane (SHAM). Wyniki metaanalizy dotyczące wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter po 12 miesiącach nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,125$), natomiast po 24 miesiącach leczenia wynik wskazuje na istotność statystyczną na korzyść ramienia DEX ($p=0,029$). Również po 36/39 miesiącach, poprawa BCVA ≥ 15 liter wystąpiła istotnie statystycznie częściej w ramieniu DEX względem leczenia pozorowanego ($p \leq 0,001$).

Wyniki mierzone w 36 miesiącu badania podano łącznie dla obu badań (*MEAD-010* i *MEAD-011*).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Poprawa BCVA \geq 15 liter w 12, 24 i 36/39 miesiącu; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEX	SHAM		
Poprawa BCVA \geq 15 liter w 12 miesiącu	MEAD-010	22/163 (13,5%)	15/165 (9,1%)	1,56 (0,78; 3,13)	-
	MEAD-011	24/188 (12,8%)	18/185 (9,7%)	1,36 (0,71; 2,60)	-
	Metaanaliza: Fixed Model (Mantel-Haenszel) MEAD-010, MEAD-011			1,45 (0,90; 2,33)	-
Poprawa BCVA \geq 15 liter w 24 miesiącu	MEAD-010	23/163 (14,1%)	18/165 (10,9%)	1,34 (0,69; 2,59)	-
	MEAD-011	34/188 (18,1%)	19/185 (10,3%)	1,93 (1,06; 3,52)	13 (7; 144)
	Metaanaliza: Fixed Model (Mantel-Haenszel) MEAD-010, MEAD-011			1,64 (1,05; 2,55)	18 (10; 158)
Poprawa BCVA \geq 15 liter w 36/39 miesiącu	MEAD-010, MEAD-011	78/351 (22,2%)	42/350 (12,0%)	2,10 (1,39; 3,16)	10 (7; 22)

W subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, zarówno ogółem i stosujących wcześniej fotokoagulację laserową, obliczony iloraz szans wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy leczonej deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Poprawa BCVA \geq 15 liter w 36/39 miesiącu u pacjentów wcześniej leczonych; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEX	SHAM		
Poprawa BCVA \geq 15 liter – wcześniej leczeni ogółem	MEAD-010, MEAD-011	53/247 (21,5%)	29/261 (11,1%)	2,19 (1,34; 3,57)	10 (6; 26)
Poprawa BCVA \geq 15 liter – wcześniej leczeni fotokoagulacją laserową		49/231 (21,2%)	29/243 (11,9%)	1,99 (1,21; 3,28)	11 (7; 39)

Poprawa BCVA (*best corrected visual acuity*) \geq 10 liter ETDRS

Wyniki mierzone po 24 i 36/39 miesiącach badania podano łącznie dla obu badań (MEAD-010 i MEAD-011). Poprawa BCVA \geq 10 liter w 24 i 36/39 miesiącu badania w badanym ramieniu DEX wystąpiła u większego odsetka pacjentów w porównaniu z ramieniem iniekcji pozorowanej (SHAM), a iloraz szans dla każdego ocenianego punktu czasowego wskazuje na istotność statystyczną wyniku na korzyść interwencji DEX w porównaniu z SHAM.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Poprawa BCVA \geq 10 liter w 12, 24 i 36/39 miesiącu; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEX	SHAM		
Poprawa BCVA \geq 10 liter w 24 miesiącu	MEAD-010, MEAD-011				
Poprawa BCVA \geq 10 liter w 36/39 miesiącu		128/351 (36,5%)	84/350 (24,0%)	1,82 (1,31; 2,52)	9 (6; 18)

Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA \geq 15 liter ETDRS

Istotna statystycznie poprawa BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS obserwowana była szybciej u pacjentów, u których zastosowano DEX w porównaniu z leczeniem pozorowanym. Również w grupie pacjentów wcześniej leczonych, w badaniach MEAD, zauważono że znacząco wcześniej obserwowano istotną poprawę BCVA \geq 15 liter względem *baseline*, w grupie pacjentów przyjmujących DEX, w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM). Czas ten wynosił odpowiednio 41 oraz 184 dni.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA \geq 15 liter ETDRS; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	Czas do wystąpienia poprawy BCVA (10 percentyl) [dni]	
		DEX	SHAM
Czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA	MEAD-010	50	150
	MEAD-011	50	186

Ostrość wzroku

Ocenę ostrości wzroku dokonano na podstawie uśrednionej zmiany BCVA podczas całego okresu trwania badania względem wartości wyjściowych, średniej zmiany BCVA względem wartości wyjściowych w 12., 24 lub 39 miesiącu oraz wystąpienia BCVA \geq 20/40 wg Snellena. Wyniki badań MEAD-010 oraz MEAD-011 przedstawiono łącznie.

Średni wzrost ostrości widzenia jest większy dla 12. i 39. miesiąca obserwacji w grupie pacjentów, którym podawano DEX w porównaniu z osobami, u których zastosowano leczenie pozorowane. Wyniki uzyskane w 39 miesiącu obserwacji są istotne statystycznie na korzyść ramienia DEX, natomiast dla wyników z 12 i 24 miesiąca obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Mniejszy wzrost uśrednionej zmiany BCVA w 24 miesiącu obserwacji w ramieniu DEX w porównaniu z ramieniem SHAM związany był z rozwojem zaćmy po doszkliskowej iniekcji DEX. Wśród pacjentów z pseudofakią, u których nie może rozwinąć się zaćma, w grupie DEX, BCVA utrzymuje się na istotnie wyższym poziomie niż w grupie SHAM.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ostrość wzroku względem wartości wyjściowych; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	średnia zmiana BCVA (SE) [liczba liter ETDRS]		MD (95% CI)
		DEX N = 351	SHAM N = 350	
Średnia zmiana BCVA w 12 miesiącu	MEAD-010, MEAD-011	2,49 (0,63)	0,89 (0,64)	1,60 (- 0,16; 3,36)
Średnia zmiana BCVA w 24 miesiącu		0,09 (0,85)	0,31 (0,71)	- 0,22 (- 2,39; 1,95)
Średnia zmiana BCVA w 39 miesiącu		2,60 (0,83)	0,41 (0,74)	2,19 (0,01; 4,37)

W subpopulacji wcześniej leczonych różnice średnich zmian BCVA wykazują istotność statystyczną na korzyść ramienia DEX w porównaniu z ramieniem SHAM.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Uśredniona zmiany BCVA w czasie trwania badania względem wartości wyjściowych (39 mies.); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	średnia zmiana BCVA (SE) [liczba liter ETDRS]		MD (95% CI)
		DEX	SHAM	
Średnia zmiana BCVA – ITT	MEAD-010, MEAD-011	3,5/351 (8,4)	2,0/350 (8,0)	1,50 (0,29; 2,71)
Średnia zmiana BCVA – wcześniej leczeni ogółem		3,2/247 (8,7)	1,5/261 (7,5)	1,70 (0,28; 3,12)
Średnia zmiana BCVA – wcześniejsza koagulacja laserowa		3,1/231 (8,7)	1,6/243 (7,5)	1,50 (0,03; 2,97)

Ponadto szansa na wystąpienia BCVA co najmniej 20/40 wg Snellena w grupie DEX jest wyższa niż w grupie kontrolnej (OR=1,48 [95%CI: 1,05; 2,09] dla 39. miesiąca obserwacji).

Redukcja centralnej grubości siatkówki

Stosowanie DEX, w porównaniu z leczeniem pozorowanym, powoduje większą redukcję centralnej grubości siatkówki w każdym badanym okresie obserwacji tj. 12., 24 oraz 36/39 miesiąc, przy czym istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w 36/39 miesiącu (dla wyników dla 12 i 24 miesiąca obserwacji istotność statystyczna nie była możliwa do określenia). Różnica średnich zmian dla całego okresu badania wykazała istotność statystyczną na korzyść ramienia DEX w porównaniu z ramieniem SHAM. Również w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych różnica średnich zmian CRT wykazuje znamienność statystyczną na korzyść DEX. Dane z obu badań MEAD podano łącznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Średnia zmiana CRT względem wartości wyjściowych (12, 24, 36/39 miesięcy); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana CRT (SD) [µm]		MD (95% CI)
		DEX N = 351	SHAM N = 350	
Redukcja CRT w 12. miesiącu	MEAD-010, MEAD-011	- 78,8	- 33,3	- 45,5 (bd)
Redukcja CRT w 24. miesiącu		- 100,3	- 58,1	- 42,2 (bd)
Redukcja CRT w 36/39. miesiącu		- 117,3 (208,1) [N=348]	- 62,1 (180,1) [N=342]	- 55,20 (- 84,22; - 26,18)
Redukcja CRT – średnia zmiana w czasie trwania badania		- 111,6 (134,1)	- 41,9 (116,0)	- 69,70 (- 88,40; - 51,00)
Średnia zmiana CRT – wcześniej leczenia ogółem		-126/247 (131)	-39/261 (121)	-87 (-109; -65)
Średnia zmiana CRT – wcześniejsza koagulacja laserowa		-123/231 (130)	-39/243 (121)	-84 (-107; -61)

Jakość życia

W obu włączonych badaniach (MEAD-010 i MEAD-011) jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25, a wyniki podano jako średnie zmiany liczby punktów podczas trwania badania względem wartości wyjściowych oraz jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano co najmniej 10. punktową poprawę jakości życia. Wyniki podano łącznie dla obu badań MEAD-010 i MEAD-011.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Co najmniej 10-punktowa poprawa jakości życia ocenianej wg kwestionariusza NEI VFQ-25 względem wartości wyjściowych; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	p- wartość	
		DEX	SHAM				
	MEAD-010, MEAD-011						

*obliczenia własne Agencji przy użyciu programu Review Manager 5.1

Krótki okres obserwacji (6 miesięcy) – MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906

Poprawa BCVA ≥15 liter ETDRS

We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano wyższe odsetki pacjentów, u których w okresie 6 miesięcy nastąpiła poprawa BCVA ≥ 15 liter ETDRS w grupie stosującej DEX w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM/OBS). Metaanaliza wykazała, iż szansa poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS w ramieniu DEX jest istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu SHAM/OBS.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wystąpienie poprawy BCVA \geq 15-literowa w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)			OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEX	SHAM	OBS		
Poprawa BCVA \geq 15 liter ETDRS w 6 miesiącu leczenia	MEAD-010	23/163 (14,1%)	13/165 (7,9%)	-	1,92 (0,94; 3,94)	-
	MEAD-011	16/188 (8,5%)	6/185 (3,2%)	-	2,78 (1,06; 7,26)	19 (10; 245)
	NCT00035906	8/57 (13,6%)	-	4/57 (6,5%)	2,16 (0,61; 7,64)	-
	Metaanaliza (Fixed Model) MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906				2,20 (1,31; 3,70)	17 (11; 48)

Poprawa BCVA \geq 10 liter ETDRS

Wyniki dla poprawy BCVA \geq 10 liter ETDRS w krótkim okresie obserwacji możliwe były do przedstawienia jedynie dla badania NCT00035906.

W badanej grupie (DEX) większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę BCVA \geq 10 liter ETDRS w porównaniu z grupą kontrolną (OBS), przy czym różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wystąpienie poprawy BCVA \geq 10-literowa w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs OBS

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		DEX	OBS	
Poprawa BCVA \geq 10 liter ETDRS w 6 miesiącu leczenia	NCT00035906	19/57 (33,1%)	13/57 (22,6%)	1,69 (0,74; 3,87)

Ostrość wzroku

Oceny jakości wzroku w krótkim okresie obserwacji dokonano na podstawie badań MEAD-010 i MEAD-011, a uzyskane wyniki podano łącznie dla obu badań.

Średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych w krótkim okresie obserwacji jest większa w ocenianym ramieniu DEX niż w grupie kontrolnej. Różnica średnich zmian dla DEX vs SHAM jest istotna statystycznie na korzyść DEX. Wynik dla punktu końcowego ostrość wzroku – pacjenci z BCVA \geq 20/40 (wg Snellena) jest bardziej korzystny dla pacjentów przyjmujących DEX, w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM), ale nie osiągnął istotności statystycznej.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zmiana BCVA w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana BCVA (SE) [liczba liter]		MD (95% CI)
		DEX N = 351	SHAM N = 350	
Ostrość wzroku – średnia zmiana BCVA	MEAD-010, MEAD-011	4,1 (0,46)	1,5 (0,50)	2,60 (1,27; 3,93)

Tabela 22. Wartość BCVA \geq 20/40 (Snellen) w 6 miesiącu; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		DEX	SHAM	
Ostrość wzroku – pacjenci z BCVA \geq 20/40	MEAD-010, MEAD-011	83/351 (23,6%)	64/350 (18,3%)	1,38 (0,96; 2,00)

Redukcja centralnej grubości siatkówki

Wyniki odnoszące się do redukcji centralnej grubości siatkówki zaprezentowano na podstawie badań MEAD-010 i MEAD-011, gdyż w badaniu NCT00035906 zaprezentowano wyniki dla zbyt krótkiego okresu obserwacji (3 miesiące). Dane z badań MEAD-010 i MEAD-011 przedstawiono łącznie.

Analizowana interwencja (DEX) okazała się bardziej skuteczna w redukcji centralnej grubości siatkówki niż leczenie pozorowane (SHAM), wynik różnicy średnich zmian przemawia na korzyść DEX. Ze względu na dostępne dane nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zmiana CRT w 6 miesięcznym okresie obserwacji; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana CRT (SD) [µm]		MD (95% CI)
		DEX N = 351	SHAM N = 350	
Redukcja centralnej grubości siatkówki	MEAD-010, MEAD-011	- 63,7	- 24,5	- 39,2 (bd)

Porównanie pośrednie deksametazon vs triamcynolon

W wyniku porównania pośredniego dla zastosowania deksametazonu vs triamcynolonu wykazano, że:

- brak jest istotnych statystycznie różnic w osiągnięciu poprawy BCVA ≥ 10 liter w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (analiza przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs OBS – badania MEAD, dla LAS vs OBS – Ladas 1993 oraz dla TRI vs LAS – DRCCR.net 2008) – OR=0,18 (95% CI: 0,01; 4,00);
- brak jest istotnych statystycznie różnic w osiągnięciu poprawy BCVA ≥ 10 liter w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (analiza przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs OBS – badania MEAD, dla LAS vs OBS – Olk 1986, Ladas 1993, badanie ETDRS oraz dla TRI vs LAS – DRCCR.net 2008, Ockrim 2008) – OR=0,66 (95% CI: 0,33; 1,31).
- brak jest znamienych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (analiza wrażliwości przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs SHAM – badania MEAD, dla TRI vs SHAM – Gillies 2006) – OR=0,36 (95% CI: 0,04; 3,57);
- brak istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesięcy (analiza wrażliwości przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs SHAM – badania MEAD, dla TRI vs SHAM – Gillies 2006) – OR=0,75 (95% CI: 0,19; 2,98);
- różnica pomiędzy DEX a TRI w odniesieniu do średniej zmiany BCVA okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące jest istotna statycznie na korzyść komparatora (analiza wrażliwości przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs SHAM – badania MEAD, dla TRI vs SHAM – Gillies 2006) – OR= -5,92 (95% CI: -10,69; -1,15). Należy zaznaczyć, że w badaniu Gillies 2006 część pacjentów otrzymywała dodatkowo laseroterapię, co mogło mieć wpływ na lepsze wyniki leczenia w tej grupie pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na obszerność analiz wnioskodawcy w niniejszej analizie przedstawiono wybrane wyniki, natomiast całość wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach: 71-89 oraz 110.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono osobno dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 miesięcy) – badania MEAD-010 i MEAD-011 oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy) – badania MEAD-010, MEAD-011 i NCT00035906.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Długi okres obserwacji (12, 24, 36/39 miesięcy)

Przerwanie badania ogółem

W grupie analizowanej interwencji (DEX) odnotowano niższy odsetek pacjentów, którzy przegrali badania w poszczególnych okresach obserwacji w porównaniu do grupy kontrolnej (SHAM). Wyniki wskazują na istotność statystyczną na korzyść ramienia DEX. Dane dotyczące przerywania badania ogółem podano łącznie dla obu badań MEAD-010 i MEAD-011.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przerwanie badania ogółem w 12, 24 i 36/39 miesiącu; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (CI 95%)
		DEX	SHAM		
Przerwanie badania ogółem w czasie 12 miesięcy	MEAD-010, MEAD-011	59/351 (16,8%)	129/350 (36,9%)	0,35 (0,24; 0,49)	5 (4; 8)
Przerwanie badania ogółem w czasie 24 miesięcy		97/351 (27,6%)	176/350 (50,3%)	0,38 (0,28; 0,52)	5 (4; 7)
Przerwanie badania ogółem w czasie 36/39 miesięcy		126/351 (35,9%)	198/350 (56,6%)	0,43 (0,32; 0,58)	5 (4; 8)
Przerwanie badania ogółem w czasie 36/39 miesięcy – pacjenci wcześniej leczeni		80/247 (32,4%)	147/261 (56,3%)	0,37 (0,26; 0,53)	5 (4; 7)

Przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności

W ramieniu DEX dla obu włączonych badań odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu braku skuteczności był znacząco mniejszy niż w grupie kontrolnej (SHAM), również w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść terapii DEX. Dane podano łącznie dla obu badań MEAD-010 i MEAD-011.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przerwanie badania z powodu AEs i z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji 36/39 miesięcy DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEX	SHAM		
Przerwanie badania z powodu ocznych AEs (oAEs)	MEAD-010, MEAD-011	28/351 (8,0%)	27/350 (7,7%)	1,04 (0,60; 1,80)	-
Przerwanie badania z powodu innych niż oczne AEs		17/351 (4,8%)	12/350 (3,4%)	1,43 (0,67; 3,05)	-
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności		23/351 (6,6%)	84/350 (24,0%)	0,22 (0,14; 0,36)	6 (5; 9)
Przerwanie badania z powodu AEs – pacjenci wcześniej leczeni		30/247 (12,1%)	29/261 (11,1%)	1,11 (0,64; 1,90)	-
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności – pacjenci wcześniej leczeni		14/247 (5,7%)	64/261 (24,5%)	0,19 (0,10; 0,34)	6 (5; 8)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane przedstawiono łącznie dla obu badań MEAD (MEAD-010 i MEAD-011). W analizie zdarzeń niepożądanych ogółem nie uwzględniono ciężkich AEs.

W obu badaniach w grupie pacjentów otrzymujących DEX odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, był wyższy niż w grupie kontrolnej (SHAM).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie trwania badania (do 3 lat); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	SHAM		
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich AEs)	MEAD-010, MEAD-011	333/347 (96,0%)	281/350 (80,3%)	5,84 (3,22; 10,60)	7 (5; 10)

Oczne zdarzenia niepożądane

Ze względu na obszerność rozdziału dotyczącego ocznych zdarzeń niepożądanych w AKL wnioskodawcy, w AWA przedstawiono jedynie pięć najczęstszych ocznych zdarzeń niepożądanych oraz wyniki dla ocznych zdarzeń niepożądanych, które osiągnęły istotność statystyczną. Szczegóły znajdują się na str. 75-79 w AKL wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono łącznie dla obu badań MEAD (MEAD-010 i MEAD-011).

Pięcioma najczęściej występującymi ocznymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach *MEAD* były: zaćma (DEX: 37,8% vs SHAM: 9,7% pacjentów), podwyższone ciśnienie śródgałkowe (DEX: 30,8% vs SHAM: 3,4% pacjentów), wylew spojówkowy (DEX: 21,0% vs SHAM: 12,9% pacjentów), zaćma podtorebkowa (DEX: 11,8% vs SHAM: 3,4 % pacjentów) oraz zmniejszona ostrość widzenia (DEX, w większości przypadków związana z zaćmą: 8,4% vs SHAM: 4,0% pacjentów).

W grupie DEX, w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie częściej występowały oczne zdarzenia niepożądane tj.:

- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (OR=12,56 [95%CI: 6,76; 23,33]),
- zaćma (OR=5,64 [95%CI: 3,72; 8,54]),
- nadciśnienie oczne (OR= 4,45 [95%CI: 1,66; 11,93]),
- zmętnienie soczewki (OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,64]),
- obrzęk spojówek (OR=3,91 [95%CI: 1,28; 11,90]),
- zaćma podtorebkowa (OR=3,77 [95%CI: 1,95; 7,31]),
- męty ciała szklistego (OR=2,52 [95%CI: 1,03; 6,17]),
- zapalenie spojówek (OR=2,48 [95%CI: 1,07; 5,74]),
- suche oko (OR=2,44 [95%CI: 1,10; 5,41]),
- zmniejszona ostrość widzenia (OR=2,19 [95%CI: 1,14; 4,22]) oraz
- wylew spojówkowy (OR=1,81 [95%CI: 1,20; 2,71]).

W grupie DEX, w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie rzadziej występowała:

- neowaskularyzacja siatkówki (OR=0,22 [95%CI: 0,07; 0,64]).

Parametry dotyczące IOP (ang. *intraocular pressure*)

W każdym z ocenianych punktów końcowych związanym z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy DEX, a grupą przyjmującą iniekcje pozorowane (SHAM), przemawiające na niekorzyść deksametazonu.

Podwyższone IOP u pacjentów było skutecznie kontrolowane i po każdym podaniu kortykosteroidu w ciągu 6 miesięcy wracało do wartości wyjściowej. Po każdym podaniu DEX średnie IOP podwyższało się, a następnie w okresie 6 miesięcy osiągało wartość wyjściową, nie zaobserwowano efektu kumulacyjnego DEX na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Podobne wyniki zostały zaobserwowane w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Wyniki obu badań *MEAD* przedstawiono łącznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wystąpienie AEs związane z podwyższonym IOP lub jaskrą oraz, u których zastosowano leczenie podwyższonego IOP w czasie trwania badania (do 39 m-cy); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	SHAM		
AEs związane z podwyższonym IOP lub jaskrą	MEAD-010, MEAD-011	125/347 (36,%)	18/350 (5,1%)	10,39 (6,16; 17,51)	4 (3;4)
IOP ≥ 25 mm Hg na którejkolwiek z wizyt		111/347 (32,0%)	15/350 (4,3%)	10,50 (5,97; 18,47)	4 (4;5)
IOP ≥ 35 mm Hg na którejkolwiek z wizyt		23/347 (6,6%)	3/350 (0,9%)	8,21 (2,44; 27,61)	18 (12;34)
Wzrost IOP ≥ 10 mmHg względem baseline		96/347 (27,7%)	13/350 (3,7%)	9,92 (5,43; 18,19)	5 (4; 6)
Stosowanie leków obniżających IOP		144/347 (41,5%)	32/350 (9,1%)	7,05 (4,62; 10,75)	4 (3; 4)
AEs związane z IOP – wcześniej leczeni		94/247 (38,1%)	12/261 (4,6%)	12,75 (6,77; 24,02)	3 (3; 4)

Zaćma

Dane z obu badań *MEAD* (przedstawione łącznie) dotyczą występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaćmą w populacji pacjentów z naturalną soczewką, w tym w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Zdarzenia niepożądane związane z zaćmą, w tym u pacjentów wcześniej leczonych, występowały częściej u pacjentów z grupy DEX w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wystąpienie AEs związane z zaćmą w czasie trwania badania (do 3 lat); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	SHAM		
AEs związane z zaćmą	<i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i>	180/265 (67,9%)	51/249 (20,4%)	8,22 (5,50; 12,28)	3 (2;3)
AEs związane z zaćmą – wcześniej leczeni		128/182 (70,3%)	36/179 (20,1%)	9,42 (5,80; 15,29)	2 (2; 3)

Tabela 29. Przeprowadzenie operacji zaćmy w czasie trwania badania (do 39 m-cy); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	SHAM		
Operacja zaćmy – pacjenci z naturalną soczewką	<i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i>	157/265 (59,2%)	18/249 (7,2%)	18,66 (10,89; 31,97)*	2 (2;3)

*obliczenia własne Agencji przy użyciu Review Manager 5.1

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów otrzymujących terapię DEX (w tym w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych) najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była zaćma.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono łącznie dla obu badań *MEAD*. Ze względu na obszerność rozdziału dotyczącego ciężkich zdarzeń niepożądanych w AKL wnioskodawcy, w AWA przedstawiono jedynie wybrane wyniki. Całość znajduje się na str. 82-84 w AKL wnioskodawcy.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ciężkie AEs (ogółem, oczne, związane z leczeniem oraz poszczególne oAEs związane z leczeniem DEX) w czasie trwania badania (do 39 m-cy); DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	SHAM		
Ciężkie AEs ogółem	<i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i>	115/347 (33,1%)	83/350 (23,7%)	1,60 (1,14; 2,22)	11 (7; 37)
Ciężkie AEs oczne		24/347 (6,9%)	4/350 (1,1%)	6,43 (2,21; 18,73)	18 (12; 35)
Ciężkie AEs związane z leczeniem		16/347 (4,6%)	1/350 (0,3%)	16,87 (2,23; 127,93)	24 (16; 49)
Ciężkie AEs związane z leczeniem- zaćma		8/347 (2,3%)	1/350 (0,3%)	8,24 (1,03; 66,21)	50 (28; 291)

Zgony

Odsetek zgonów w obu ramionach badania był porównywalny, ponadto żaden z odnotowanych podczas badania zgon nie był związany ze stosowaniem DEX. Szansa wystąpienia zgonu była wyższa w grupie przyjmującej DEX, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wyniki odnoszące się do częstości występowania zgonów przedstawiono łącznie dla obu badań *MEAD*.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zgony w okresie obserwacji do 36/39 m-cy; DEX vs SHAM

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		DEX	SHAM	
Zgony	<i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i>	9/347 (2,6%)	5/350 (1,4%)	1,84 (0,61; 5,54)

Krótki okres obserwacji (6 miesięcy)

Do analizy włączono badania *MEAD-010*, *MEAD-011* i *NCT00035906*.

Przerwanie badania ogółem

Metaanaliza uzyskanych wyników wykazała, iż częstość wystąpienia przerwania badania ogółem w ciągu 6 miesięcy jest niższa w grupie DEX niż SHAM/OBS, przy czym różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.

Wyniki obu badań *MEAD* podano łącznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przerwanie badania ogółem w czasie trwania badania (6 m-cy); DEX vs SHAM/OBS

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (CI 95%)	p- wartość
		DEX	SHAM/OBS			
Przerwanie badania ogółem	<i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i>	21/351 (6,0%)	75/350 (21,4%)	0,23 (0,14; 0,39)	7 (5; 10)	P<0,05
	<i>NCT00035906</i>	7/57 (12%)	8/57 (14%)	0,86 (0,29; 2,55)	-	0,782*
	Metaanaliza (Random model) <i>MEAD-010</i> , <i>MEAD-011</i> , <i>NCT00035906</i>				0,41 (0,12; 1,44)	-

*obliczenia własne Agencji przy użyciu Review Manager 5.1.

Oczne zdarzenia niepożądane

Ze względu na obszerność rozdziału dotyczącego ocznych zdarzeń niepożądanych w AKL wnioskodawcy, w AWA przedstawiono jedynie pięć najczęstszych ocznych zdarzeń niepożądanych oraz wyniki dla ocznych zdarzeń niepożądanych, które osiągnęły istotność statystyczną. Szczegóły znajdują się na str. 86-89 w AKL wnioskodawcy. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w krótkim okresie obserwacji zawarte były tylko w badaniu *NCT00035906*.

Pięcioma najczęściej występującymi ocznymi zdarzeniami niepożdanymi w badaniu *NCT00035906* były: krwotok do siatkówki oka (DEX: 11,3% vs SHAM: 21,1% pacjentów), zmętnienie komory przedniej (DEX: 20,8% vs SHAM: 8,8% pacjentów), obecność komórek zapalnych w komorze przedniej (DEX: 26,4% vs SHAM: 1,8% pacjentów), krwotok do ciała szklanego (DEX: 22,6% vs SHAM: 5,3 % pacjentów) oraz zmniejszona ostrość widzenia (DEX: 17,0% vs SHAM: 10,5% pacjentów).

W grupie DEX w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie częściej występowały oczne zdarzenia niepożądane tj.:

- męty ciała szklanego (OR=23,66 [95%CI: 1,41; 398,33]),
- obecność komórek zapalnych w komorze przedniej (OR=20,10 [95%CI: 2,54; 159,24]) oraz
- krwotok do ciała szklanego (OR=5,27 [95%CI: 1,40; 19,89]).

W grupie DEX w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie rzadziej występowała:

- retinopatia cukrzycowa (OR=0,78 [95%CI: 0,25; 2,43]).

Parametry dotyczące IOP

U większości pacjentów wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z wartością wyjściową był zdarzeniem pojedynczym – ustępował samoistnie lub był skutecznie obniżany farmakologicznie. Nie było również potrzeby zastosowania fotokoagulacji lub zabiegu chirurgicznego. Istotnie statystycznie częściej, w grupie przyjmującej DEX w porównaniu do grupy kontrolnej (OBS), występował zarówno wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego ≥ 25 mmHg na którejkolwiek z wizyt oraz jego wzrost ≥ 10 mmHg względem *baseline*.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wzrost IOP do co najmniej 25 mmHg oraz wzrost IOP o ≥ 10 mmHg względem *baseline* (6 m-cy); DEX vs OBS

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		DEX	OBS		
IOP ≥ 25 mmHg na którejkolwiek z wizyt	NCT00035906	7/53 (13,2%)	0/56 (0%)	17,72 (1,02; 307,25)	8 (5; 29)
Wzrost IOP ≥ 10 mmHg względem <i>baseline</i>		8/53 (15%)	1/56 (2%)		

Zaćma

W badaniu NCT00035906 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaćmy pomiędzy ramionami badania ani różnic w częstości występowania progresji zaćmy.

Porównanie pośrednie deksametazon vs triamcynolon

W wyniku porównania pośredniego dla zastosowania deksametazonu vs triamcynolonu wykazano, że:

- brak jest istotnych statystycznie różnic w przerwaniu badania ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (analiza przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs OBS – badania *MEAD*, dla LAS vs OBS – *Ladas 1993* oraz dla TRI vs LAS – *DRCR.net 2008*) – OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,75);
- brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerwania badania ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (analiza wrażliwości przeprowadzona na podstawie badań: dla DEX vs SHAM – badania *MEAD*, dla TRI vs SHAM – *Gillies 2006*) – OR=0,81 (95% CI: 0,18; 3,65).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badań przydatne w analizie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (badania te zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej, dodatkowej oceny bezpieczeństwa oraz poszerzonej analizy skuteczności klinicznej).

Wnioskodawca, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, dokonał przeglądu badań prospektywnych bez randomizacji i badań randomizowanych niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu oraz badań retrospektywnych. Ostatecznie wnioskodawca włączył 1 badanie prospektywne randomizowane (*Salman 2013*) niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator) oraz 11 badań nierandomizowanych, w tym 4 prospektywne (*Escobar-Barranco 2015*, *Pacella 2013*, *Totan 2016*, *Panozzo 2015*) i 9 retrospektywnych (*Guigou 2015*, *Bansal 2015*, *Lam 2015*, *Medeiros 2014*, *Scaramuzzi 2015*, *Sorkin 2014*, *Zhioua 2015*, *Arikan Yorgun 2015*, *Chhablani 2015*). Analiza bezpieczeństwa na podstawie powyższych badań odzwierciedla profil bezpieczeństwa przedstawiony w ChPL Ozurdex i nie wniosła nowych informacji odnośnie występowania dodatkowych działań niepożądanych.

Skuteczność:

- Badanie RCT *PLACID* (DEX + LAS vs LAS + SHAM) – obliczone dla 6 oraz dla 12 miesiąca okresu obserwacji ilorazy szans wystąpienia poprawy BCVA ≥ 10 liter ETDRS (pierwszorzędowy punkt końcowy) nie wykazały znamienności statystycznej dla porównanych ramion badania, natomiast odnotowano istotne różnice w na korzyść ramienia DEX + LAS w 9 miesiącu obserwacji. Średni BCVA względem wartości wyjściowych jest większy w grupie DEX + LAS niż w grupie LAS + SHAM w 6 i w 12 miesiącu obserwacji, ale tylko w 6 miesiącu obserwacji wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ramienia DEX + LAS.

Również redukcja centralnej grubości siatkówki była większa w grupie DEX + LAS w porównaniu z grupą kontrolną w 6 i w 12 miesiącu obserwacji, dla 6 miesiąca obserwacji różnica średnich zmian CRST wykazała statystyczną na korzyść grupy DEX + LAS, natomiast dla 12 miesiąca obserwacji różnica średnich zmian nie była statystycznie.

- Badania retrospektywne: *Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikani Yorgun 2015, Chhablani 2015* – potwierdzają wyniki skuteczności uzyskane z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych stwierdzono w średniej zmianie BCVA oraz średniej zmianie centralnej grubości siatkówki.

Bezpieczeństwo:

- Badanie RCT *PLACID* (DEX + LAS vs LAS + SHAM) – mniejszy odsetek pacjentów przerwał badanie ogółem w grupie DEX + LAS niż w grupie kontrolnej (LAS + SHAM), jednak obliczony OR nie wykazuje statystycznej dla analizowanego punktu końcowego. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. W związku z ich wystąpieniem badanie przerwał mniejszy odsetek pacjentów stosujących DEX + LAS niż w grupie kontrolnej, jednak obliczony OR dla tego punktu końcowego nie wykazał statystycznej. Znacząco mniejszy odsetek pacjentów z grupy DEX + LAS przerwał badanie z powodu braku skuteczności w porównaniu z grupą kontrolną, obliczony OR wykazał istotność statystyczną na korzyść badanego ramienia (DEX + LAS). Najczęstszymi ocznymi AEs w obu badanych grupach był wylew spojówkowy, w badanej grupie (DEX + LAS) częściej niż w grupie kontrolnej (LAS + SHAM) występowało m.in. podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie odnotowano żadnych ciężkich AEs związanych z zastosowanym leczeniem. Wzrost IOP obserwowany był u większego odsetka pacjentów w badanej grupie (DEX + LAS) niż w grupie kontrolnej, obliczony OR nie wykazał statystycznej.
- Badania prospektywne: *Salman 2013, Escobar-Barranco 2015, Pacella 2013, Totan 2016, Panozzo 2015* – przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa nie dostarczyła informacji o dodatkowych zdarzeniach niepożądanych, innych niż zawarte w ChPL działania niepożądane leku Ozurdex. Znotowano występowanie: wzrost IOP, progresję zaćmy, krwawienia w obrębie ciała szklonego, przemijające krwawienie podspojówkowe, krwawienia w obrębie siatkówki, męty w oku, przemijające krwawienie spojówki oraz ból oka;
- Badania retrospektywne: *Guigou 2015, Bansal 2015, Lam 2015, Medeiros 2014, Scaramuzzi 2015, Sorkin 2014, Zhioua 2015, Arikani Yorgun 2015, Chhablani 2015* – dane pozyskane z tych badań odzwierciedlają profil bezpieczeństwa zawarty w ChPL Ozurdex, odnotowano występowanie: wzrost IOP, progresję zaćmy, krwawienia w obrębie ciała szklonego, wylewy podspojówkowe oraz potrzebę dodatkowego leczenia.

Charakterystyka i całość wyników badań dodatkowej analizy efektywności klinicznej, dodatkowej oceny bezpieczeństwa oraz poszerzonej analizy skuteczności znajduje się odpowiednio w AKL w rozdziale 5. (str. 111-127), rozdziale 6. (str. 131-140) i w rozdziale 7. (str. 141-143).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Ozurdex:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$) – zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, wylew spojówkowy;
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklonego, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklonego, męty ciała szklonego, zmętnienie ciała szklonego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek, bóle głowy;
- występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) – martwicze zapalenie spojówki, wewnętrzne zapalenie oka, jaskra, odwarstwienie siatkówki, przetarcie siatkówki, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka, zapalenie komory przedniej, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej, nieprawidłowe czucie w oku, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki, migreny, migracja implantu z obrzękiem rogówki lub bez, powikłania implantacji (nieprawidłowe umieszczenie implantu).

Dnia 15.06.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono innych niż wnioskodawca dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa

stosowania leku Ozurdex. Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje spoza Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex:

- strona internetowa EMA –powikłaniami po iniekcji mogą być hipotonia oka oraz utrata implantu.
- strona internetowa FDA – zdarzeniami niepożądanymi były oderwanie siatkówki, utrata implantu i hipotonia oka.

Źródło: EMA_2012, FDA_2014

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowego) z leczeniem pozorowanym lub obserwacją. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących deksametazon z innym sterydem stosowanym w postaci iniekcji doszkliskowych tj. triamcynolonem, stąd w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną.

Nie odnaleziono badań klinicznych, dla populacji zgodnej z populacją pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego (populacja analizowana w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla leku Ozurdex jest szersza, przy czym obejmuje populację ujętą we wniosku refundacyjnym). Do badań *MEAD* (porównanie deksametazonu z leczeniem pozorowanym lub obserwacją) włączano pacjentów zarówno wcześniej leczonych (farmakoterapią, fotokoagulacją laserową), jak i pacjentów, dla których zastosowanie deksametazonu podawanego doszkliskowo stanowiło pierwszą linię leczenia. W badaniach *MEAD* przedstawienie wyników dla pacjentów wcześniej leczonych było możliwe tylko dla niektórych punktów końcowych. Pacjenci, którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż kortykosteroidami mogą charakteryzować się większą opornością na leczenie w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych, dlatego **wyniki skuteczności klinicznej dla terapii deksametazonem przedstawiane dla całej grupy pacjentów z DME (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych) mogą okazać się zawyżone w stosunku do grupy pacjentów stanowiących grupę docelową programu lekowego.**

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę stwierdzono, iż w długim okresie obserwacji leczenie pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) deksametazonem podawanym doszkliskowo stanowi terapię bardziej skuteczną w porównaniu z leczeniem pozorowanym w zakresie poprawy BCVA ≥ 15 liter (24 i w 36/39 miesiąc leczenia), poprawy BCVA ≥ 10 liter (24 i 36/39 miesiąc leczenia), uśrednionej zmiany BCVA względem *baseline*, średniej zmiany BCVA (39 miesiąc), BCVA $\geq 20/40$ (39 miesiąc), redukcji CRT względem *baseline* (39 miesiąc) oraz uśrednionej redukcji CRT dla całego okresu obserwacji. W subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych analizowana interwencja w porównaniu do leczenia pozorowanego wykazała przewagę w zakresie poprawy ostrości widzenia o co najmniej 3 linie Snellena (15 liter ETDRS), a także uśrednionej zmiany BCVA względem *baseline* i zmian CRT względem *baseline*.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę w przeglądzie systematycznym analiza bezpieczeństwa wykazała, iż leczenie deksametazonem (DEX) jest istotnie lepsze w porównaniu do podania iniekcji pozorowanych (SHAM) w odniesieniu do przerwania badania ogółem zarówno dla całej populacji, jak i dla pacjentów wcześniej leczonych, a także w odniesieniu do przerwania badania z powodu braku skuteczności. W trakcie leczenia najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaćma, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz wylew spojówkowy, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących deksametazon w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej iniekcje pozorowane. Zaćma była również najczęściej występującym ciężkim ocznym zdarzeniem niepożądanym (występującym istotnie statystycznie częściej w grupie DEX niż SHAM).

Na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego deksametazonu i triamcynolonu poprzez wspólny komparator, wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do poprawy BCVA ≥ 10 liter w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 miesiące. Przeprowadzone porównanie pośrednie w analizie wrażliwości wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące w odniesieniu do poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS i poprawy BCVA o co najmniej 10 liter ETDRS. Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść komparatora dla średniej zmiany BCVA, przy czym należy zaznaczyć, iż w wykorzystanym do przeprowadzenia porównania pośredniego badaniu *Gillies 2006* część pacjentów otrzymywała dodatkowo laseroterapię, co mogło mieć wpływ na lepsze wyniki leczenia w tej grupie pacjentów. W porównaniu pośrednim odnoszącym się do analizy bezpieczeństwa stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przerwania badania ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (analiza wrażliwości) i 36 miesięcy.

Jeden z przeglądów odnalezionych przez wnioskodawcę (*Ford 2013*) przedstawiał wyniki badania *NCT00035906*, opisanego w publikacji *Haller 2010*, porównującego podawanie DEX w dawce 700 µm z brakiem interwencji. W przeglądzie *Ford 2013* wskazano, że dla 6-miesięcznego okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami dla punktu końcowego jakim jest poprawa BCVA ≥ 10 liter (co jest zgodne z wnioskami płynącymi z AKL wnioskodawcy) oraz poprawy BCVA ≥ 15 liter (odmienne są wnioski płynące z AKL wnioskodawcy - związane jest to z faktem przeprowadzenia przez wnioskodawcę metaanalizy dla tego punktu końcowego, uwzględniającej wyniki także z badań *MEAD*). Wskazane w przeglądzie *Ford 2013* działania niepożądane są zbieżne z tymi wskazanymi w AKL wnioskodawcy dla krótkiego okresu obserwacji – oczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że obecnie są duże ograniczenia w dostępności świadczenia, jakim jest leczenie zaćmy, co jest jednym z powikłań leczenia z zastosowaniem kortykosteroidów podawanych doszklistkowo (w tym leku Ozurdex).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy „analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Ozurdex (implant do ciała szklistego w aplikatorze zawierający deksametazon) w ramach programu lekowego, w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu”.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania deksametazon vs obserwacja;
- analiza minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania deksametazon vs triamcynolon.

Porównywane interwencje

- deksametazon vs obserwacja;
- deksametazon vs triamcynolon.

Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona.

Horyzont czasowy

- deksametazon vs obserwacja – horyzont 15 letni;
- deksametazon vs triamcynolon – horyzont 3 letni.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie CMA przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5 %.

Model

Analiza kosztów-użyteczności

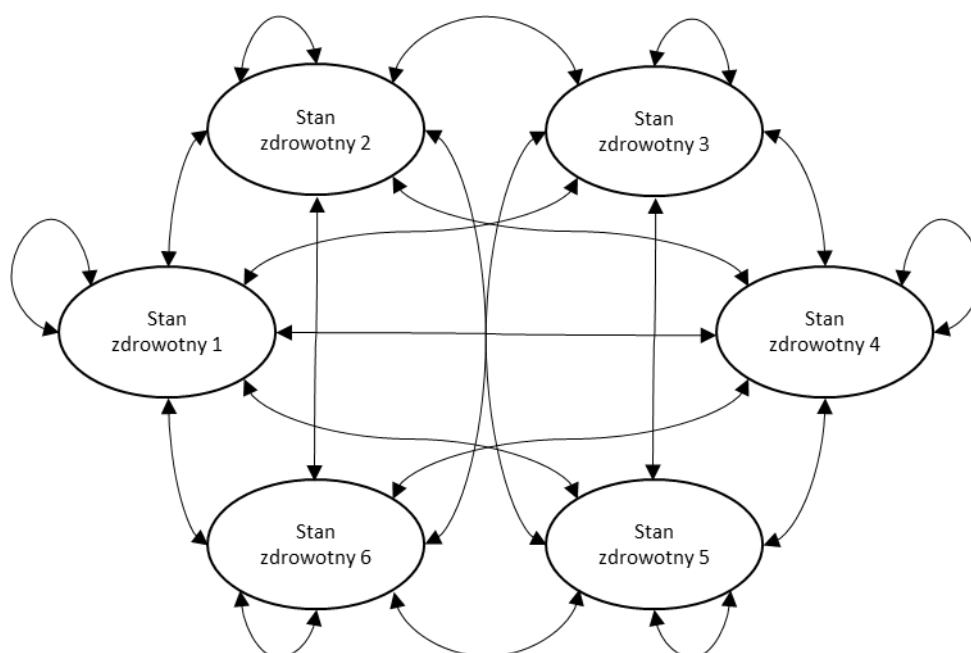
W analizie koszty-użyteczność wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa skonstruowany w programie MS Excel 2010.

W modelu zdefiniowano sześć stanów ostrości widzenia dla pacjentów lepiej i gorzej widzących (*better-seeing eye* (BSE) i *worse-seeing eye* (WSE)).

Tabela 34. Definicja stanów modelu w zależności od ostrości widzenia danego oka

Miara ostrości wzroku	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Liczba liter z tablicy ETRS	≤35	36–45	46–55	56–65	66–75	≥76
Przybliżony odpowiednik dla tablicy Snellena (z 6 metrów)	≤6/60	6/60–6/38	6/38–6/24	6/24–6/15	6/15–6/10	≥6/10
	≤20/200	20/200–20/125	20/125–20/80	20/80–20/50	20/50–20/32	≥20/32

Leczenie DME ma wpływ na prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi – w każdym cyklu oko może „znaleźć się” w wyższym (w przypadku polepszenia ostrości widzenia) lub niższym (w przypadku pogorszenia ostrości widzenia) stanie, jak również może pozostać w stanie obecnym (stabilne widzenie). Możliwe przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w zależności od polepszenia, pogorszenia bądź braku zmian w jakości widzenia, zaprezentowano na poniższym rysunku.

**Rysunek 1. Struktura modelu: stany określone w zależności od ostrości widzenia**

W modelu uwzględniono możliwość zgonu, w każdym ze stanów zdrowotnych. Stan zdrowotny „Zgon” jest stanem terminalnym (absorbującym).

Pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia leczenia występowało obuoczne DME zgodnie z założeniami modelu otrzymują takie samo leczenie do obu oczu (identyczna częstotliwość wizyt oraz skuteczność leczenia).

W grupie pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia DME występuje tylko w jednym oku, w kolejnych cyklach modelu choroba może rozwinąć się w oku drugim (przyjęto, że może mieć to miejsce w pierwszym i drugim roku leczenia).

Całkowity czas leczenia nie przekracza 3 lat, co zgodne jest z maksymalnym okresem obserwacji w badaniach klinicznych DME, a także z ChPL Ozurdex.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Analiza minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono wykorzystując model stworzony w programie MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie kosztów-użyteczności, dane na temat skuteczności dla porównania deksametazon vs obserwacja zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego *MEAD*, przy czym część danych zaczerpnięto z niepublikowanych dokumentów, dotyczących oceny leku Ozurdex w Wielkiej Brytanii.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty obserwacji pacjentów (strategia „*watch&wait*”).

Według analiz wnioskodawcy, triamcynolon w postaci zawiesiny do wstrzykiwania sprowadzany jest do Polski w ramach importu docelowego (na przykład z wykorzystaniem procedury przetargowej przez szpitale). W związku z powyższym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z zakupem substancji czynnej i dlatego ta kategoria kosztów nie została uwzględniona w analizie ekonomicznej.

W analizie wnioskodawcy, przyjęto, że podawanie produktu Ozurdex odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. W analizie zgodnie z ChPL Ozurdex, przyjęto, że podanie deksametazonu ma miejsce co sześć miesięcy (dwa razy w roku).

Według opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, triamcynolon jest podawany chorym z DME w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne). W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto, że jedna iniekcja triamcynolonu wiąże się z trzydniowym pobytem pacjenta w szpitalu. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wnioskodawcy, triamcynolon średnio podawany jest co 4 miesiące (trzy razy w roku).

W analizie wnioskodawcy zgodnie z opinią eksperta wnioskodawcy założono, że triamcynolon podawany jest średnio co cztery miesiące.

Uwzględniono koszty leczenia dla następujących działań niepożądanych: zaćma, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, odwarstwienie siatkówki, zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz krwotok do ciała szklanego.

W modelu analizy minimalizacji kosztów uwzględniono koszty różniące deksametazonu oraz triamcynolonu (koszt substancji czynnej, podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania terapii) w trzyletnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym długości leczenia w badaniu *MEAD* oraz *DRCRN 2009*). Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie deksametazonem bądź triamcynolonem przyjęto na podstawie odpowiednio *MEAD (Boyer 2014)* oraz *DRCRN 2009*. W analizie przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego wnioskodawcy, że u ok. [redacted] pacjentów występuje cukrzycowy obrzęk płamki obwodowej (w analizie wrażliwości testowano odsetek [redacted] zgodnie z charakterystyką początkową kohorty pacjentów z badania *MEAD*).

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu CUA wartości użyteczności wykorzystano w oparciu o publikacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Tabela 35. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto		wniosek refundacyjny
Analiza kosztów użyteczności		
Dyskontynuacje terapii w ramieniu deksametazonu		na podstawie badania <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)
Liczba iniekcji deksametazonu (Ozurdex) na rok	AE tabela 11, str. 25	na podstawie badania <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (lek Ozurdex) – koszt jednostkowy	468,00 PLN	Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu
Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami deksametazonu	AE tabela 45, str. 43	na podstawie badania <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)
Użyteczności	AE tabela 41, str. 40	Przegląd użyteczności przeprowadzony przez wnioskodawcę
Analiza minimalizacji kosztów		
Liczba iniekcji deksametazonu (Ozurdex) na rok	2	projekt programu lekowego
Liczba iniekcji triamcynolonu na rok	3	opinia ekspertów klinicznych wnioskodawcy
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (lek Ozurdex) – koszt jednostkowy	468,00 PLN	Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu
Hospitalizacja, pobyt trzydniowy (triamcynolon) – koszt jednostkowy	2 184,00 PLN	Grupa JGP B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne) – na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 81/2014/DSOZ
Koszt jednostkowy iniekcji triamcynolonem – wariant dodatkowy.	1 222,00 PLN	Na podstawie średniej arytmetycznej wycen punktowych hospitalizacji: pobyt trzydniowy (42 pkt.) oraz pobyt jedno- bądź dwudniowy (5 pkt.) grupa JGP B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne) – na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 81/2014/DSOZ
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie deksametazonem	AE tabela 42, str. 41	na podstawie badania <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem	AE tabela 43, str. 42 oraz tabela 44, str. 42	<i>DRCRN 2009</i> oraz <i>Ockrim 2008</i>
Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami deksametazonu	AE tabela 45, str. 43	badanie <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)
Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami triamcynolonu	AE tabela 46, str. 43	<i>DRCRN 2009</i>
Odsetek pacjentów z obuocznym DME		opinia ekspertów klinicznych wnioskodawcy
		na podstawie badania <i>MEAD</i> (dane niepublikowane)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności

Tabela 36. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania deksametazon vs obserwacja

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS*		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)
Koszt leczenia		7 337 PLN	32 935 PLN	7 337 PLN
Koszt inkrementalny			25 598 PLN	
Efekt	6,0258 QALY	5,8768 QALY	6,0258 QALY	5,8768 QALY
Efekt inkrementalny	0,1490 QALY		0,1490 QALY	
Inkrementalny współczynnik kosztu/użyteczności ICUR			171 811 PLN/QALY	
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex [PLN]			2 714,70 PLN	

* w oszacowaniach analizy ekonomicznej zaimplementowano RSS różniący się od tego zadeklarowanego w dokumentacji przekazanej razem z wnioskiem refundacyjnym, obliczenia własne Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

Według modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (produkt leczniczy Ozurdex) wynosi w wariantcie z RSS oraz 171 811 PLN/QALY w wariantcie bez RSS. Uzyskane wyniki przekraczają ustawową wysokość progę opłacalności (125 955 PLN).

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: deksametazon vs triamcynolon

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS*		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Triamcynolon	Deksametazon	Triamcynolon
Całkowity koszt leczenia		20 017,61 PLN		20 017,61 PLN
Różnica kosztów				
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex**	1 519,05 PLN			
Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon***	1 519,05 PLN			

* w oszacowaniach analizy ekonomicznej zaimplementowano RSS różniący się od tego zadeklarowanego w dokumentacji przekazanej razem z wnioskiem refundacyjnym, obliczenia własne Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

** oszacowania zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań;

*** oszacowania w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

Według modelu wnioskodawcy wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy ocenianą interwencją (Ozurdex), a komparatorem (triamcynolon) wynosi w wariantcie z RSS oraz bez RSS. Refundacja deksametazonu wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Deksametazon vs obserwacja

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progowej wynoszącym 125 955 PLN, oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex z perspektywy płatnika publicznego wynosi 2 714,70 PLN w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS.

Deksametazon vs triamcynolon

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości deksametazonu nad triamcynolonem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Ozurdex) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produkt leczniczy zawierający substancję czynną triamcynolon), jest równa zero.

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Ozurdex) jak i dla technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających substancję czynną triamcynolon), oszacowania wynikające z zapisów § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najniższego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych, według oszacowań wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego wynosi 1 519,05 PLN.

Komentarz analityków Agencji:

Progowe ceny zbytu netto w wariantcie z RSS zostały przez wnioskodawcę obliczone nieprawidłowo (nieprawidłowo uwzględniono warunki zaproponowanego RSS).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów użyteczności.

Analiza kosztów użyteczności

Poniżej zestawiono parametry testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości:

- brak uwzględnienia *stopping rule* (pacjenci rezygnują z leczenia jeśli nie osiągną poprawy widzenia o co najmniej 5 liter) w danych z poziomu pacjenta z badania *MEAD* (w analizie podstawowej dane wejściowe do modelu pochodzą z badania *MEAD*);
- odsetek pacjentów z obuocznym DME – w analizie wrażliwości przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wnioskodawcy, że w warunkach polskich u około [REDAKTOWANE] chorych występuje obuoczny DME (w analizie podstawowej przyjęto wartości z badania *MEAD*);
- odsetek pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym leczonych ambulatoryjnie – w ramach analizy wrażliwości testowano wariant z wartościami występującymi w oryginalnej wersji modelu: 72,58% chorych otrzymuje krople do oczu, zaś pozostałe [REDAKTOWANE] przechodzi operację (w analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów jest leczona ambulatoryjnie, zgodnie z opinią polskiego eksperta klinicznego wnioskodawcy);
- wzrost śmiertelności związanej z DME - w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wzrost śmiertelności oszacowano wyłącznie w oparciu o hazard względny zgonu cukrzyca vs populacja ogólna zgodnie z publikacją *Mulnier 2006* (1,93); (w analizie podstawowej wykorzystano jednocześnie

hazardy względne zgonu cukrzyca vs populacja ogólna oraz DME vs cukrzyca, co może prowadzić do dwukrotnego uwzględnienia efektu związanego ze śmiertelnością chorych z DME);

- koszty związane z utratą wzroku - w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono pośrednich kosztów medycznych związanych z utratą wzroku (lub znaczącym ograniczeniem jego ostrości), tj. kosztów leczenia depresji oraz leczenia złamań kości udowej;
- użyteczności - w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne względem analizy podstawowej wartości użyteczności: na podstawie następujących publikacji: *Czosky-Murray 2009* bez korekty NICE, *Brown 1999* po korekcie NICE/ bez korekty NICE, *Brown 2000* po korekcie NICE/ bez korekty NICE (w wariantach podstawowym przyjęto wartości obliczone na podstawie danych z publikacji *Czosky-Murray 2009* po korekcie NICE);
- horyzont czasowy modelu - w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z horyzontem czasowym wynoszącym 10 oraz 3 lata (ostatni wariant zgodny z horyzontem czasowym badania *MEAD*); (w analizie podstawowej długość horyzontu czasowego wynosi 15 lat);
- stopy dyskontowe - w ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie: 1) 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; 2) 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; 3) 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych (w analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy nie powodują zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ocenianej technologii medycznej w porównaniu do komparatora – dla każdego testowanego parametru pozostaje ona nieefektywna kosztowo. Największy wpływ na wzrost współczynnika ICUR ma skrócenie horyzontu czasowego analizy do 3 lat – parametr ICUR wyniósł 970 tys. PLN/QALY w wariantach bez RSS oraz [redacted] w wariantach z RSS [komentarz analityka Agencji: według obliczeń własnych w wariantach z RSS, ICUR wyniósł [redacted]].

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości – ICUR wyniósł 163 tys. PLN/QALY w wariantach bez RSS.

Analiza minimalizacji kosztów

Poniżej zestawiono parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- dyskontynuacje leczenia triamcynolonem na podstawie publikacji *Ockrim 2008*;
- brak uwzględniania dyskontynuacji leczenia deksametazonem (100% pacjentów przyjmuje lek przez cały okres leczenia);
- brak uwzględniania dyskontynuacji leczenia triamcynolonem (100% pacjentów przyjmuje lek przez cały okres leczenia);
- alternatywny koszt podania triamcynolonu;
- odsetek pacjentów z DME obuocznym na poziomie [redacted] zgodnie z charakterystyką początkową kohorty pacjentów z badania *MEAD* (*Boyer 2014*);
- brak dyskontowania kosztów.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy nie powodują zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej – oceniana technologia medyczna jest droższa od komparatora. Największy wpływ na wzrost różnicy kosztów ma założenie, że 100% pacjentów przyjmuje leczenie deksametazonem przez cały okres leczenia (stosowanie leku Ozurdex jest droższe o [redacted] w wariantach bez RSS w porównaniu do zastosowania triamcynolonu). Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, iż założenia to jest mało prawdopodobne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Populacja docelowa wskazana w programie lekowym jest niezgodna z populacją badania <i>MEAD</i> , którego wyniki wykorzystano do oszacowań w ramach analizy ekonomicznej (patrz także komentarz w rozdziale 5.3.2.). Należy podkreślić, że ograniczenie to zostało zidentyfikowane także przez wnioskodawcę.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania deksametazon vs obserwacja.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna (tj. płatnika publicznego i pacjenta) nie została uwzględniona.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca dla porównania deksametazonu z obserwacją wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe.

Dla porównania deksametazonu z triamcynolonem, jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących te technologie, podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Wybór ten jest zgodny z pozostałymi analizami wnioskodawcy.

Horyzont czasowy

W przypadku porównania deksametazonu z triamcynolonem przyjęto horyzont trzyletni, odpowiadający długości leczenia w badaniu *MEAD*.

W przypadku porównania deksametazonu z obserwacją przyjęto 15 letni horyzont czasowy, co jest zgodne z inną analizą ekonomiczną (*Edwards 2014*) dla populacji podobnej do tej będącej przedmiotem oceny.

W opinii analityków Agencji podejście w analizach wnioskodawcy odnośnie wyboru horyzontu analizy jest uzasadnione.

Struktura modelu

Struktura modelu CUA obejmuje stany związane z ostrością widzenia dla pacjentów lepiej i gorzej widzących oraz zgon. Opiera się na modelach złożonych do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) oraz SMC (*Scottish Medicine Consortium*) w ramach raportów oceny technologii medycznych dla deksametazonu w leczeniu DME w warunkach brytyjskich.

Należy jednak podkreślić istnienie znaczących różnic pomiędzy modelem wnioskodawcy, a kalkulatorami pierwotnymi. Różnice te wynikają z faktu, iż w brytyjskich analizach ekonomicznych dane o skuteczności deksametazonu oraz komparatora (obserwacji) zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy sieciowej, natomiast w analizie wnioskodawcy dane dla porównania deksametazonu oraz obserwacji pochodzą z porównania bezpośredniego (badanie *MEAD*). W brytyjskich analizach ekonomicznych metaanalizę sieciową przeprowadzono ze względu na fakt, iż oprócz obserwacji, jako komparator wybrano także ranimizumab, bewacyzumab i laserokoagulację (populacja dorosłych pacjentów z DME z pseudofakcją) oraz fluocynolon (populacja dorosłych pacjentów z DME, którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami).

W modelach brytyjskich, w związku z wykorzystaniem danych pochodzących z metaanalizy sieciowej, ograniczono możliwość przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami modelu: pacjenci z poprawą ostrości widzenia mogą przejść tylko o jeden stan „wyżej”, analogicznie pacjenci z pogorszeniem ostrości widzenia (zmiana tylko o jeden stan „niżej”). W modelu bieżącym brak jest ograniczeń związanych z możliwością przejść pomiędzy stanami.

Wnioskodawca przeprowadził adaptację modeli brytyjskich do warunków polskich.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (tzn. po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF + laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.

Do oszacowań wykorzystano dane z badania *MEAD* dla całej populacji uwzględnionej w badaniu, tj. także dla pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia DME (co jest niezgodne z zapisami projektu programu lekowego). Fakt ten należy uznać za ograniczenie analizy.

Należy podkreślić, że ograniczenie to zostało zidentyfikowane także przez wnioskodawcę.

Koszty

W oszacowaniach analizy ekonomicznej błędnie zaimplementowano instrument podziału ryzyka (RSS). W modelu elektronicznym wnioskodawcy, uwzględniono

– oszacowania z uwzględnieniem prawidłowej implementacji zapisów RSS przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

W wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy założono, że triamcynolon jest podawany w ramach hospitalizacji trzydniowej, przy czym w opinii analityków Agencji właściwsze jest przyjęcie, że lek ten jest podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Ozurdex - oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego założenia dotyczącego długości hospitalizacji pacjentów stosujących triamcynolon przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

W modelu elektronicznym analizy minimalizacji kosztów zidentyfikowano błędy w naliczaniu kosztu podania deksametazonu (zakładka „parametry”, komórka D8, F8, H8) dla 1. roku, 2. roku oraz 3. roku – koszt dla jednego podania deksametazonu kalkulowano w oparciu o roczny koszt świadczenia (tj. dla 2 podań leku)

zamiast w oparciu o jednostkowy koszt podania leku. W związku z tym, koszty podania deksametazonu były zawyżone w oszacowaniach wnioskodawcy. Błąd skorygowano w oszacowaniach własnych Agencji.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF + laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu. W związku z wykorzystaniem danych z badania *MEAD* (...) dla całej populacji uwzględnionej w badaniu, fakt ten należy uznać za podstawowe ograniczenie analizy. Jednakże należy pamiętać, że dane odpowiadające charakterystyce grupy docelowej z analizy odnoszą się do niewielkiej liczby pacjentów i przeprowadzenie oszacowań wyłącznie w oparciu o tak wyróżnioną kohortę jest niemożliwe”.
- „Grupa pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami może charakteryzować się większą opornością na leczenie w porównaniu do populacji ogólnej z cukrzycowym obrzękiem plamki, dlatego też wyniki modelu oparte o szerszą grupę pacjentów mogą zawyżać efekt zdrowotny związany z terapią deksametazonem uzyskany w omawianej subpopulacji”.
- „W badaniu *MEAD* (...) grupa pacjentów stosujących deksametazon została porównana z grupą stosującą leczenia SHAM, która miała być odpowiednikiem sytuacji braku leczenia aktywnego (strategia *watch&wait*). Zgodnie z protokołem badania pacjenci mogli zostać wyłączeni jeśli wystąpiło u nich pogorszenie widzenia o ≥ 15 liter EDRS w stosunku do wartości wyjściowej lub wymagali otrzymania dodatkowego leczenia DME. W rezultacie przyjętych założeń w badaniu pozostali wyłącznie pacjenci z korzystnym przebiegiem choroby i to właśnie ta grupa zakończyła 3 letni okres obserwacji. Na koniec okresu obserwacji 18,3% chorych z ramienia SHAM zrezygnowało z leczenia z powodu braku skuteczności lub spadku jego skuteczności a 19,1% zostało cenzorowanych z powodu otrzymania dodatkowego leczenia. Dalsze (po dyskontynuacji) pogorszenie wyników zdrowotnych w tej grupie w tej kohorcie pacjentów nie zostało zatem uwzględnione w wynikach próby klinicznej. W związku z tym pod koniec okresu badania na ramieniu SHAM pozostali pacjenci, których można zakwalifikować do grupy „super-responders”. W wyniku czego wyniki zdrowotne wyrażone w postaci BCVA w tej populacji były zbliżone do wyników sprawozdawanych w badaniach, które dopuszczały możliwość otrzymywania terapii ratunkowej w ramieniu SHAM, co kłóci się z brakiem leczenia aktywnego w rzeczywistej praktyce klinicznej.
„(...) wyniki wskazują na o wiele niższy odsetek pacjentów z pogorszeniem wzroku odnotowany na ramieniu SHAM (obserwacja) w badaniu *MEAD* (...) w porównaniu do danych z *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* opisujących naturalny przebieg choroby, potwierdzając tezę, że ramię obserwacji w badaniu *MEAD* (...) nie jest reprezentatywne w odniesieniu do rzeczywistego przebiegu choroby w sytuacji braku zastosowania leczenia aktywnego (strategia *watch&wait*)”.„W celu wykluczenia z analizy dodatkowego efektu związanego z dopuszczeniem terapii ratunkowych na ramieniu obserwacji, w modelu wykorzystano metodę obserwacji pacjentów *last transition carried forward* (LTCF), zgodnie z którą założono, że zmiany w ostrości widzenia chorych wykluczonych z badania z obu ramion kształtują się zgodnie z ostatnimi zmianami raportowanymi w ramach badania klinicznego. Przyjmując LTCF zaburzenie wyników na ramieniu obserwacji zostaje w istotnym stopniu ograniczone”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu,
- walidację konwergencji, która polegała na porównaniu wyników analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych,
- walidację zewnętrzną, która odnosiła się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza kosztów użyteczności

Obliczenia własne Agencji dla analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono z zaimplementowaniem instrumentu podziału ryzyka zgodnego z zadeklarowanym we wniosku refundacyjnym. Pozostałe założenia analizy są zgodne z założeniami przyjętymi w ramach analizy wnioskodawcy.

Tabela 39. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania deksametazon vs obserwacja – obliczenia własne Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS	
	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)
Koszt leczenia		7 337 PLN
Koszt inkrementalny		
Efekt	6,0258 QALY	5,8768 QALY
Efekt inkrementalny	0,1490 QALY	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność		
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex		

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (produkt leczniczy Ozurdex) w wariantcie z RSS wynosi [redacted]. Uzyskane wyniki przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności tj. 125 955 PLN, w związku z tym oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS [redacted].

Analiza minimalizacji kosztów

Obliczenia własne Agencji dla analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono:

- z zaimplementowaniem instrumentu podziału ryzyka zgodnego z tym zadeklarowanym we wniosku refundacyjnym;
- z przyjęciem założenia, że triamcynolon podawany jest w ramach hospitalizacji jednodniowej;
- z poprawioną formułą naliczania kosztu podania deksametazonu.

Pozostałe założenia analizy są zgodne z założeniami przyjętymi w ramach analizy wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: deksametazon vs triamcynolon – obliczenia własne Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Triamcynolon	Deksametazon	Triamcynolon
Całkowity koszt leczenia	[redacted]	6 822,90 PLN	[redacted]	6 822,90 PLN
Różnica kosztów	[redacted]		[redacted]	
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex*	136,75 PLN		-116,33 PLN	
Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon**	136,75 PLN		-116,33 PLN	

* oszacowania zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań; ** oszacowania w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań;

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, wyniki analizy minimalizacji kosztów z RSS / bez RSS wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy ocenianą interwencją (Ozurdex), a komparatorem (triamcynolon) wynosi [redacted] w wariantcie z RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. Refundacja deksametazonu wiąże się z dodatkowymi

wydatkami dla płatnika publicznego. Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex wynosi 136,75 PLN w wariantcie z RSS oraz -116,33 PLN w wariantcie bez RSS.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy opiera się na modelach NICE oraz SMC, przy czym należy podkreślić istnienie znaczących różnic pomiędzy modelem wnioskodawcy, a kalkulatorami pierwotnymi. Różnice te wynikają przede wszystkim z faktu, iż w brytyjskich analizach ekonomicznych dane o skuteczności deksametazonu oraz komparatora (obserwacji) zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy sieciowej, natomiast w analizie wnioskodawcy dane dla porównania deksametazonu oraz obserwacji pochodzą z porównania bezpośredniego (badanie *MEAD*). Wnioskodawca przeprowadził adaptację modeli brytyjskich do warunków polskich.

Do oszacowań w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano dane z badań *MEAD* dla całej populacji uwzględnionej w badaniu, tj. także dla pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia DME, co jest niezgodne z zapisami projektu programu lekowego i stanowi główne ograniczenie analizy ekonomicznej. Wyniki modelu wnioskodawcy, oparte o szerszą grupę pacjentów mogą zawyżać efekt zdrowotny związany z terapią deksametazonem uzyskany w subpopulacji zgodnej z przedmiotem oceny.

Oszacowania przeprowadzone w ramach analizy kosztów-użyteczności wskazują, że oceniana technologia tj. lek Ozurdex nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do komparatora tj. braku aktywnego leczenia. Ponadto w ramach analizy minimalizacji kosztów, wykazano że stosowanie deksametazonu jest droższe niż stosowanie triamcynolonu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Ozurdex (...)”.

Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Ozurdex implantowanego do ciała szklistego, stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (wyczerpanie wszystkich możliwych dla danego pacjenta opcji terapeutycznych takich jak: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF + laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu, spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy (lata 2017-2019).

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił medyczne koszty bezpośrednie, tj.:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty obserwacji pacjentów (strategia „watch&wait”).

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet porównano:

- „scenariusz istniejący” zakładający brak refundacji produktu leczniczego Ozurdex w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki. W populacji pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych dla danego pacjenta opcji terapeutycznych takich jak: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF + laserokoagulacja) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu jedynymi dostępnymi interwencjami są: iniekcje doszkliskowe triamcynolonom (kortykosteroid podawany pacjentom z cukrzycowym obrzękiem płamki poza wskazaniem rejestracyjnym – wg opinii eksperta klinicznego wnioskodawcy, inne leki z tej grupy nie są stosowane w warunkach polskich) oraz brak leczenia aktywnego, czyli obserwacja pacjentów (strategia *watch&wait*),
- „scenariusz nowy” zakładający, że produkt leczniczy Ozurdex będzie refundowany jako lek stosowany w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki u dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych dla danego pacjenta opcji terapeutycznych) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

W analizach wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Ozurdex będzie finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Produkt będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.

W analizie podstawowej wnioskodawca założył, że w „scenariuszu istniejącym” [] pacjentów leczonych jest z zastosowaniem triamcynolonu, natomiast [] pacjentów jest obserwowanych (strategia „watch&wait”). W „scenariuszu nowym” wnioskodawca zakłada, że 100% pacjentów z oszacowanej populacji mogącej zostać włączonej do programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”, będzie do niego włączona i będzie stosowała produkt leczniczy Ozurdex.

W analizie przyjęto, że pacjenci będą stopniowo włączani do programu lekowego w ciągu 12 miesięcy, dlatego w pierwszym roku dla wszystkich kategorii kosztów związanych z produktem Ozurdex (koszty substancji, podania leku oraz diagnostyki i monitorowania w programie) w obliczeniach kosztów całkowitych wprowadzono elementy korekty połowy cyklu (uwzględniono połowę tych kosztów, co odpowiada sytuacji, w której początek leczenia przypada średnio na początku miesiąca siódmego).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie podstawowej w oszacowaniach wnioskodawcy dotyczących populacji docelowej wykorzystano następujące dane: publikacje GUS (*Stan zdrowia ludności oraz Prognoza ludności*), dane NFZ (*Cukrzyca w Polsce*), wyniki badania NATPOL (*Niebieska księga cukrzycy*), dane z publikacji tj. *Minassian 2012* i *Yau 2012* oraz opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Do określenia pozostałych danych wejściowych do modelu korzystano m.in. z: *Informator NFZ za 2015 r.*, *Statystyki NFZ* dot. JGP, zarządzeń Prezesa NFZ (tj. zarządzenie nr: 85/2015/DGL, 79/2014/DSOZ oraz 81/2014/DSOZ).

Wybrane założenia w analizie wnioskodawcy

- Odsetek pacjentów niedostatecznie odpowiadających na leczenie inne niż kortykosteroidami – wyczerpanie wszystkich możliwych dla danego pacjenta opcji terapeutycznych (inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona – inhibitor anty-VEGF + laserokoagulacja) wśród chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki: []
- Odsetek pacjentów, którzy nie mogą poddać się leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami wśród chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki: []
- Odsetek pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki dotkniętych tym schorzeniem obuocznie: [];
- Produkt leczniczy Ozurdex jest podawany dwa razy w roku, natomiast triamcynolon trzy razy w roku;
- Podawanie produktu leczniczego Ozurdex odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej, natomiast podanie triamcynolonu w ramach hospitalizacji trzydniowej (wariant gdy triamcynolon również jest podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej został przedstawiony w ramach obliczeń własnych Agencji);
- Podawanie triamcynolonu sprawozdawane jest jako procedura ICD-9: 14.76 iniekcja doszkliskowa oraz 14.769 iniekcja doszkliskowa innego leku w ramach grupy JGP B98 Leczenie zachowawcze okulistyczne;

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w większości uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej, poza kosztami związanymi z działaniami niepożądanymi.

W ramach analizy scenariuszy skrajnych, w analizie wnioskodawcy wzięto pod uwagę następujące dane:

- scenariusz minimalny:
 - ✓ współczynnik chorobowości cukrzycy wynoszący 6,22% (na podstawie danych GUS),
 - ✓ wielkość populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki wynosząca 2,00% (na podstawie publikacji *Stankiewicz 2012*),
 - ✓ wielkość odsetka pacjentów leczonych obuocznie wynoszący [] (na podstawie wartości wykorzystanej w analizie ekonomicznej, zgodnie z charakterystyką początkową kohorty pacjentów z badania *MEAD* uwzględnioną w modelu Markowa),
- scenariusz maksymalny:
 - ✓ współczynnik chorobowości cukrzycy wynoszący 6,27% (na podstawie danych NFZ dostępnych w raporcie *Cukrzyca w Polsce*),
 - ✓ wielkość populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki wynosząca 14,00% (na podstawie wytycznych *PTO 2014*);
 - ✓ alternatywne oszacowanie dotyczące udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym, tj. osoby leczone triamcynolonem – 25% oraz osoby obserwowane (strategia *watch&wait*) – 75% (na podstawie oszacowań dokonanych przez NICE w 2015 roku – *dokument NICE*),
 - ✓ w rozważanym wariantcie w przypadku kosztu hospitalizacji osób przyjmujących triamcynolon przyjęto średnią arytmetyczną wycen punktowych hospitalizacji związanej z jego podaniem (która wyniosła 23,5 pkt).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej wg oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 446 os. min.: 417 os. max.: 3 027 os.	1 492 os. min.: 428 os. max.: 3 140 os.	1 537 os. min.: 438 os. max.: 3 253 os.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 os.	0 os.	0 os.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1 379 os. min.: 400 os. max.: 2 872 os.	1 078 os. min.: 310 os. max.: 2 263 os.	820 os. min.: 233 os. max.: 1 742 os.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy liczebność populacji pacjentów stosujących Ozurdex w scenariuszu nowym wyniesie 1 379 osób w pierwszym roku (400 - 2 872 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego), 1 078 osób w drugim roku (310 – 2 263 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego) oraz 820 osób w trzecim roku finansowania programu (233 - 1 742 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego).

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, analiza podstawowa [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – bez RSS (z RSS*)		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz istniejący			
Koszty całkowite:	8 908 665	6 327 483	3 952 241
w tym koszt: Ozurdex	0	0	0
w tym: koszt stosowania triamcynolonu	8 821 521	5 821 305	3 054 961
w tym: koszt monitorowania przy obserwacji	87 144	506 178	897 281
Scenariusz nowy			
Koszty całkowite:	15 077 100	16 182 248	11 789 204
w tym koszt: Ozurdex			
w tym: koszty pozostałe Ozurdex			
w tym: koszt stosowania triamcynolonu	4 273 368	0	0
w tym: koszt monitorowania przy obserwacji	86 950	364 504	664 666
Koszty inkrementalne			
Koszty całkowite	6 168 435	9 854 765	7 836 963

* w analizie wpływu na budżet zastosowano RSS różniący się od tego zadeklarowanego w dokumentacji przekazanej razem z wnioskiem refundacyjnym, obliczenia własne Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Ozurdex w ramach wnioskowanego programu lekowego we wszystkich trzech latach analizy, bez względu na uwzględnienie bądź nie instrumentu podziału ryzyka (RSS), odnotowane zostaną dodatkowe wydatki płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego. Zgodnie z modelem wnioskodawcy, dodatkowe koszty wniosą:

- w roku 2017: **6 168 435 PLN** w wariancie bez RSS () **PLN** w wariancie z RSS),
- w roku 2018: **9 854 765 PLN** w wariancie bez RSS () **PLN** w wariancie z RSS),
- w roku 2019: **7 836 963 PLN** w wariancie bez RSS () **PLN** w wariancie z RSS).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór trzyletniego horyzontu czasowego jest zgodny z §3 pkt. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Ozurdex nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. We wniosku refundacyjnym wskazano, iż planowana roczna wielkość dostaw w przypadku objęcia leku Ozurdex refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniesie w pierwszym roku 1 100 op. a w drugim roku – 1 700 op. W analizie wpływu na budżet wskazano natomiast, że liczba wykorzystanych opakowań leku Ozurdex w „scenariuszu nowym” będzie wynosiła, w pierwszym roku refundacji 1 938, natomiast w roku drugim 2 860.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości w wariantach minimalnym i maksymalnym. Szczegóły zostały opisane w rozdz. 6.1.2. Dane wejściowe do modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy zidentyfikowano błąd w polegający na zaimplementowaniu innego instrumentu podziału ryzyka niż zadeklarowano we wniosku refundacyjnym. Poza wskazanymi poniżej ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

Część danych służących do oszacowania populacji docelowej (tj. odsetek pacjentów z klinicznie znamionnym cukrzycowym obrzękiem płamki z niedostateczną odpowiedzią na leczenie inne niż kortykosteroidami oraz odsetek osób, które nie mogą podjąć takiego leczenia, odsetek pacjentów kwalifikujący się do leczenia produktem Ozurdex zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego) została zaczerpnięta z opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, przy czym nie przekazano do Agencji wykorzystanych źródeł informacji.

Ekspert kliniczny, który przekazał opinię Agencji ([REDACTED]) wskazał, że populacja pacjentów, kwalifikujących się do programu lekowego mogłaby wynosić 1,5-1,8 tys. osób. Wartość ta jest niższa niż maksymalna liczebność populacji docelowej uwzględniona w wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

W ocenianym programie lekowym wskazano, że produkt leczniczy Ozurdex może być zastosowany m.in. u osób niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami, co sugeruje, że przed zastosowaniem ocenianej technologii pacjent powinien wykorzystać wszystkie z dostępnych opcji terapeutycznych. W dalszej części kryterium, wymienione są te opcje terapeutyczne i obejmują: zastosowanie iniekcji doszklistkowych preparatów anti-VEGF oraz fotokoagulację laserową, przy czym połączone są one spójnikiem „lub”, co sugeruje, że do programu lekowego mogą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z tych opcji leczenia, tj.: po niepowodzeniu terapii preparatami doszklistkowymi anti-VEGF lub po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (należy jednocześnie podkreślić, że postępowanie takie jest sprzeczne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego, który przekazał swoje stanowiska Agencji).

Mając na uwadze powyższe, w przypadku zaakceptowania ocenianej wersji programu lekowego, kryteria kwalifikacji mogą spełniać pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z opcji leczenia, tj.: po niepowodzeniu terapii preparatami doszklistkowymi anti-VEGF bądź po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (w ramach AWB szacowano wielkość populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia obu opcji terapeutycznych), stąd istnieje ryzyko, że może **wzrosnąć liczebność populacji docelowej**, w stosunku do oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę.

Koszty

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet błędnie zaimplementowano instrument podziału ryzyka (RSS). W modelu elektronicznym wnioskodawcy, uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED] – oszacowania z uwzględnieniem prawidłowej implementacji zapisów RSS przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

W wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy założono, że triamcynolon jest podawany w ramach hospitalizacji trzydniowej, przy czym w opinii analityków Agencji właściwsze jest przyjęcie, że lek ten jest podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Ozurdex - oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego założenia dotyczącego długości hospitalizacji pacjentów stosujących triamcynolon przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Inne

Podobnie jak w przypadku oszacowań populacji, do modelu zostały zaimplementowane również inne dane oparte na opiniach ekspertów klinicznych wnioskodawcy, tj. odsetek osób z obuocznym cukrzycowym obrzękiem płamki, udziały w rynku, schemat monitorowania osób otrzymujących triamcynolon, dane dotyczące częstości podawania triamcynolonu na rok oraz liczba dni hospitalizacji potrzebnych do podania triamcynolonu. W ramach analizy wrażliwości testowano niektóre z niepewnych wartości, tj. odsetek osób z obuocznym cukrzycowym obrzękiem płamki, udziały w rynku, liczba dni hospitalizacji potrzebnych do podania triamcynolonu, współczynnik chorobowości cukrzyca, wielkość populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Udziały w rynku przyjęte w analizie wpływu na budżet w warunkach scenariusza istniejącego oszacowano zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego ([] pacjentów otrzymuje iniekcje triamcynolonem, zaś pozostałe [] nie jest leczone (obserwacja)). Podanie triamcynolonu w warunkach szpitalnych jest rozliczane w ramach hospitalizacji sprawozdawanej grupą JGP B98 Leczenie zachowawcze okulistyczne. Zgodnie z danymi NFZ w rozpatrywanej grupie JGP w 2014 roku raportowano liczbę 1 073 procedur ICD-9 Iniekcja doszklistkowa (14.76) oraz Iniekcja doszklistkowa innego leku (14.769), co oznacza, że przy złożeniu średnio 3 podań rocznie iniekcje takie otrzymało około 360 pacjentów, zaś przy przyjęciu 2 podań rocznie około 540 osób. Biorąc pod uwagę możliwość sprawozdawania procedur ICD-9 14.76 oraz 14.769 w przypadku:

- chorób oczu innych niż cukrzycowy obrzęk płamki,
- pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki, nie należących do populacji docelowej określonej w bieżącej analizie,
- podania innych niż triamcynolon substancji czynnych,

należy stwierdzić, że powyższe dane nie uprawniają do przyjęcia założenia, że obecnie [] pacjentów z populacji docelowej stosuje (bądź stosowała) triamcynolon.

Jednakże z drugiej strony należy pamiętać, że dane NFZ mają charakter niepełny, ponieważ sprawozdanie hospitalizacji pacjentów otrzymujących iniekcje triamcynolonu nie musi zawierać kodów 14.769 oraz 14.76. Co więcej, zgodnie z definicją populacji docelowej i wynikami jej oszacowań większość pacjentów należy do grupy niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, co oznacza, że otrzymała już wcześniej inne terapie, a z powodu braku odpowiedzi na leczenie kierowana jest do ośrodków o wyższym stopniu referencyjności. Ekspert kliniczny określił wielkość udziałów w rynku w oparciu o własne doświadczenia w ośrodku o takim właśnie – wysokim – stopniu referencyjności”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne (wariant minimalny – maksymalny) [mln PLN]

Scenariusz	bez RSS			z RSS		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz minimalny	1,86	2,89	2,19	[]	[]	[]
Scenariusz maksymalny	20,72	30,72	21,85	[]	[]	[]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dodatkowe koszty płatnika publicznego wynoszą:

- w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS: od 1,86 do 2,89 mln PLN rocznie,
- w scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS: od [] rocznie,
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: od 20,72 do 30,72 mln PLN rocznie, oraz
- w scenariuszu maksymalnym z RSS: od [] rocznie.

Przy przyjętych założeniach, w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy wpływu na budżet nie ulega zmianie.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono z zaimplementowaniem instrumentu podziału ryzyka zgodnego z zadeklarowanym we wniosku refundacyjnym oraz z przyjęciem założenia, że triamcynolon podawany jest w ramach hospitalizacji jednodniowej. Pozostałe założenia analizy są zgodne z założeniami przyjętymi w ramach analizy wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy podstawowej.

Tabela 45. Obliczenia własne Agencji [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – bez RSS (z RSS)		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz istniejący			
Koszty całkowite:	2 315 575	1 983 817	1 683 612
w tym: Ozurdex	0	0	0
w tym: koszt stosowania triamcynolonu	2 228 431	1 477 639	786 331
w tym: koszt monitorowania przy obserwacji	87 144	506 178	897 281
Scenariusz nowy			
Koszty całkowite:	11 780 555	16 182 248	11 789 204
w tym: Ozurdex	()	()	()
w tym: koszty pozostałe Ozurdex	()	()	()
w tym: koszt stosowania triamcynolonu	976 823	0	0
w tym: koszt monitorowania przy obserwacji	86 950	364 504	664 666
Koszty inkrementalne			
Koszty całkowite	9 464 980	14 198 431	10 105 592
	()	()	()

Według obliczeń własnych Agencji, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego są wyższe od oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę. Wyniki analizy podstawowej wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w roku 2017: **9,46 mln PLN** w wariantcie bez RSS () PLN w wariantcie z RSS),
- w roku 2018: **14,20 mln PLN** w wariantcie bez RSS () PLN w wariantcie z RSS),
- w roku 2019: **10,11 mln PLN** w wariantcie bez RSS () PLN w wariantcie z RSS).

Poniżej przedstawiono także oszacowania w wariantcie minimalnym i maksymalnym.

Tabela 46. Obliczenia własne Agencji - wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne (wariant minimalny – maksymalny) [mln PLN]

Scenariusz	bez RSS			z RSS		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz minimalny	2,54	3,79	2,65	()	()	()
Scenariusz maksymalny	21,63	31,92	22,49	()	()	()

Według obliczeń własnych Agencji, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą w zależności od wariantu minimalnego bądź maksymalnego:

- w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS: od 2,54 do 3,79 mln PLN rocznie,
- w scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS: od () PLN rocznie,
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: od 21,63 do 31,92 mln PLN rocznie, oraz
- w scenariuszu maksymalnym z RSS: od () PLN rocznie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione tylko z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na leczenie produktem leczniczym Ozurdex w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjenta podejście to można uznać za słuszne.

Oszacowania analizy wpływu na budżet, sugerują że wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Ozurdex w ramach ocenianego projektu programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

W ocenianym programie lekowym wskazano, że produkt leczniczy Ozurdex może być zastosowany m.in. u osób niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami, co sugeruje, że przed zastosowaniem ocenianej technologii pacjent powinien wykorzystać wszystkie z dostępnych opcji terapeutycznych. W dalszej części kryterium, wymienione są te opcje terapeutyczne i obejmują: zastosowanie iniekcji doszklistkowych preparatów anti-VEGF oraz fotokoagulację laserową, przy czym połączone są one spójnikiem „lub”, co sugeruje, że do programu lekowego mogą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z tych opcji leczenia, tj.: po niepowodzeniu terapii preparatami doszklistkowymi anti-VEGF lub po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (należy jednocześnie podkreślić, że postępowanie takie jest sprzeczne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego, który przekazał swoje stanowiska Agencji).

Mając na uwadze powyższe, w przypadku zaakceptowania ocenianej wersji programu lekowego, kryteria kwalifikacji mogą spełniać pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z opcji leczenia, tj.: po niepowodzeniu terapii preparatami doszklistkowymi anti-VEGF bądź po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (w ramach AWB szacowano wielkość populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia obu opcji terapeutycznych), stąd istnieje ryzyko, że może **wzrosnąć liczebność populacji docelowej** (a co za tym idzie także koszt inkrementalny), w stosunku do oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych). W szczególności, rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne z ww. zapisami ustawy o refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

❖ Uwagi analityków Agencji do ocenianego programu – kryteria kwalifikacji

W ocenianym programie lekowym wskazano, że produkt leczniczy Ozurdex może być zastosowany m.in. u osób niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami, co sugeruje, że przed zastosowaniem ocenianej technologii pacjent powinien wykorzystać wszystkie z dostępnych opcji terapeutycznych. W dalszej części kryterium, wymienione są te opcje terapeutyczne i obejmują: zastosowanie iniekcji doszklistkowych preparatów anti-VEGF oraz fotokoagulację laserową, przy czym połączone są one spójnikiem „lub”, co sugeruje, że do programu lekowego mogą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z tych opcji leczenia, tj.: po niepowodzeniu terapii preparatami doszklistkowymi anti-VEGF lub po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (należy jednocześnie podkreślić, że postępowanie takie jest sprzeczne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego, który przekazał swoje stanowiska Agencji).

Wytyczne polskie PTO z 2014 roku wskazują, że leczenie steroidami stosowane jest po iniekcjach doszklistkowych preparatów anti-VEGF i laseroterapii. Wytyczne zwracają uwagę, iż stosowanie terapii z użyciem steroidów niesie za sobą ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry. Wytyczne międzynarodowe ICO z 2014 roku wskazują na to, że w przypadku ciężkiego cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka, wskazane jest podawanie doszklistkowo preparatów anti-VEGF, a w przypadku trwałego zgrubienia siatkówki i nieszczelności należy rozważyć zastosowanie laseroterapii po 24 tygodniach, natomiast doszklistkowe podawanie triamcynolonu można rozważyć szczególnie u pacjentów z pseudofakcją. Wytyczne ICO 2014 wskazują dodatkowo, że w sytuacji, gdy doszklistkowe iniekcje preparatami anti-VEGF nie są dostępne, terapią preferowaną jest laseroterapia ogniskowa.

Opinia eksperta klinicznego, który przekazał stanowisko Agencji, również potwierdza, że produkt leczniczy Ozurdex powinien być stosowany u pacjentów, u których wyczerpano inne możliwości terapeutyczne tj. iniekcje doszklistkowe preparatami anti-VEGF oraz laseroterapię.

[REDAKOWANE], wskazuje, że jednym z etapów wdrażania zmian w usystematyzowaniu systemu leczenia cukrzycowego obrzęku płamki w Polsce, powinno być „wprowadzenie programu leczenia DME przy pomocy Ozurdexu dla przypadków opornych na leczenie skojarzone laseroterapia i anti VEGF(..)”. Podkreśla również, że „proponowana metoda leczenia DME za pomocą Ozurdexu nie zastąpi żadnej technologii obecnie stosowanej, może jedynie zmniejszyć odsetek pacjentów leczonych triamcynolonem, czyli konkurencyjnym steroidem” oraz, że „w pierwszym etapie prowadzi się leczenie fotokoagulacją i lekami anti VEGF, a w przypadku nieskuteczności takiego postępowania w drugim etapie ze względu na profil bezpieczeństwa włączane są leki steroidowe (...)”.

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji, w **celu zapewnienia właściwej realizacji ocenianego programu lekowego**, (tj. zgodnej w wytycznymi klinicznymi oraz aktualną praktyką kliniczną w Polsce) **należy zmodyfikować w rubryce świadczeniobiorcy, kryteriach kwalifikacji do programu, zapisy punktu 1, lit. a**, dodając spójnik „i” pomiędzy preparatami anti-VEGF a fotokoagulacją laserową tzn.:

- którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, to znaczy na leczenie z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych anti-VEGF (aflibercept, bewacyzumab lub ranibizumab) i fotokoagulację laserową.

❖ Definicje braku efektu leczenia oraz poprawy po poprzedniej iniekcji

W poniższych tabelach przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych Agencji do definicji braku efektu leczenia oraz poprawy po poprzedniej iniekcji przedstawionych w ocenianym programie lekowym. Dodatkowo przedstawiono definicje tych parametrów na podstawie badań dla leku Ozurdex włączonych do analizy klinicznej.

W jednym z trzech badań (NCT00035906) włączonych do analizy klinicznej (porównanie produktu leczniczego Ozurdex z iniekcją pozorowaną/obserwacją) nie przedstawiono definicji braku efektu leczenia oraz poprawy po poprzedniej iniekcji. Jeden z dwóch ekspertów klinicznych, których opinię uwzględniono w AWA, nie zgłosił uwag do definicji przedstawionych w ocenianym programie lekowym (prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki).

Definicja braku efektu leczenia

Definicja braku efektu leczenia zawarta w ocenianym programie lekowym jest podobna do definicji przedstawionej w badaniach *MEAD-010* oraz *MEAD-011* (utrata ≥ 3 linii wg Snellena jest tożsama z pogorszeniem ostrości widzenia o ≥ 15 liter wg ETDRS¹). Zarówno w badaniach jak i w ocenianym programie lekowym (warunek uwzględniony w osobnym punkcie programu) wskazuje się, że ocena braku efektu leczenia powinna być potwierdzona w dwóch kolejnych wizytach, przy czym w badaniach wskazano, że wizyty powinny się odbywać z co najmniej 4 tygodniowym odstępem, natomiast według ocenianego programu, ocena ostrości wzroku odbywa się w okresie do 7 dni po iniekcji, po pierwszym miesiącu, w czwartym i w szóstym miesiącu od podania leku. Ekspert kliniczny, którzy przekazała stanowisko Agencji, [REDAKTOR], wyraził opinię, że brak efektu leczenia manifestuje się pogorszeniem widzenia oraz wynika z obecności trwałych uszkodzeń widocznych w optycznej koherentnej tomografii (OCT). Ekspert kliniczny zaznaczył, że obrzęk siatkówki może nawet być opanowany ale sama siatkówka jest uszkodzona i wtedy pacjent powinien być wyłączony z leczenia. Wskazał on, że do tego kryterium powinno się dodać obecność biomarkerów na podstawie badania OCT (ocena ELM, IS/OS po ustąpieniu obrzęku, DRIL – *Disorganisation of Retinal Inner Layers*).

Tabela 47. Definicja braku efektu leczenia


Definicja	Brak efektu leczenia
Definicja z programu lekowego	„Utrata ≥ 3 linii wg Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) potwierdzona w dwóch kolejnych wizytach, związana z utrzymującym się obrzękiem plamki w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT)”.
Uwagi ekspertów klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki: „Akceptuję definicję załączonego programu lekowego (...)”, ▪ [REDAKTOR]: „Brak efektu leczenia manifestuje się pogorszeniem widzenia ≥ 3 linii wg Snellena oraz wynika z obecności trwałych uszkodzeń widocznych w OCT (brak linii IS/OS, uszkodzenia ELM oraz DRIL). Obrzęk siatkówki może nawet być opanowany ale sama siatkówka jest uszkodzona i wtedy pacjent powinien być wyłączony. Do tego kryterium powinno się dodać obecność biomarkerów”.
Definicja z badania MEAD-010 oraz MEAD-011	W badaniach <i>MEAD-010</i> oraz <i>MEAD-011</i> pacjenci byli wykluczani z leczenia w przypadku gdy mieli pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości widzenia ≥ 15 liter od wartości wyjściowej, związane z obrzękiem plamki, co powinno zostać potwierdzone na dwóch kolejnych wizytach przeprowadzonych z co najmniej 4 tygodniowym odstępem.
Definicja z badania NCT00035906	Brak definicji.

Definicja poprawy po poprzedniej iniekcji

W badaniach klinicznych *MEAD-010* oraz *MEAD-011* zdefiniowano zbiór kryteriów, po spełnieniu których pacjent mógł być zakwalifikowany do podania kolejnej dawki leku. W części są one zbieżne z definicją poprawy po poprzedniej iniekcji wskazanej w programie lekowym. Dotyczy to głównie stwierdzenia resztkowego obrzęku siatkówki w badaniu optycznej koherentnej tomografii. Opis przedstawiony w badaniach klinicznych wskazuje, że grubość centralnej części siatkówki, która kwalifikuje do podania kolejnej dawki leku, to wynik $>175 \mu\text{m}$ (kryterium to uwzględnione jest w programie lekowym w osobnym punkcie). Ekspert kliniczny, [REDAKTOR], wskazał, że zmniejszenie grubości siatkówki w badaniu OCT nie może być jedynym kryterium poprawy i należy wprowadzić kryterium możliwej poprawy ostrości wzroku. Według opinii eksperta, ostrość wzroku może się poprawić jeżeli po ustąpieniu obrzęku obserwujemy linię IS/OS, ELM i nie ma DRIL. Ekspert wskazał, że jeżeli te markery będą obserwowane można kontynuować leczenie z szansą na poprawę lub stabilizację widzenia.

¹ Źródło: *NEJM* 2015

Tabela 48. Definicja poprawy po poprzedniej iniekcji


Definicja	Poprawa po poprzedniej iniekcji
Definicja z programu lekowego	„Zmniejszenie grubości siatkówki w dowolnej części pola centralnego lub resztkowy obrzęk siatkówki w badaniu OCT (określany jako obecność torbieli śródsiatkowych lub jakiegokolwiek obszaru zgrubienia siatkówki zarówno w części centralnej jak i poza nią)”.
Uwagi ekspertów klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki: „Nie wnoszę zasadniczych uwag (...), gdyż uważam, że opracowane kryteria są pomocne przy podejmowaniu konkretnej decyzji”. ▪  „Zmniejszenie grubości siatkówki w badaniu OCT nie może być jedynym kryterium poprawy. Zawsze po podaniu leków siatkówka może zmniejszyć grubość zwłaszcza po steroidach. Dlatego należy wprowadzić kryterium możliwej poprawy ostrości wzroku. Ostrość wzroku może się poprawić jeżeli po ustąpieniu obrzęku obserwujemy linię IS/OS, ELM i nie ma DRIL. Kolejność rokowania: IS/OS + i ELM+ - rokowanie dobre IS/OS - i ELM+ - rokowanie średnie IS/OS - i ELM- - rokowanie złe DRIL >50% na 1 mm - rokowanie złe Jeżeli te markery będą obserwowane można kontynuować leczenie z szansą na poprawę lub stabilizację widzenia”.
Definicja z badania MEAD-010 oraz MEAD-011	W badaniu zdefiniowano kryteria, po spełnieniu których pacjent mógł być zakwalifikowany do podania kolejnej dawki leku: grubość centralnej części siatkówki (CRT), mierzona w optycznej koherentnej tomografii, większa niż >225 µm, przy jednoczesnej opinii lekarza, że dalsze leczenie nie narazi pacjenta na niepotrzebne ryzyko. Podczas trwania badania zmieniono protokół, wg którego pacjent mógł być zakwalifikowany do dalszego leczenia gdy grubość centralnej części siatkówki wynosiła >175 µm lub gdy w badaniu optycznej koherentnej tomografii stwierdzono obecność resztkowego obrzęku siatkówki (określonej jako torbiele śródsiatkówkowe lub jakiegokolwiek zgrubienia obszaru siatkówki zarówno w części centralnej jak i poza nią).
Definicja z badania NCT00035906	Brak definicji.

❖ Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono uwagi, do zapisów programu lekowego, ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 49. Uwagi ekspertów klinicznych Agencji do projektu programu lekowego

Ekspert	Uwagi
prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	„Nie wnoszę zasadniczych uwag do treści (...) projektu programu lekowego, ponieważ jego realizacja zależy od profesjonalnego przygotowania lekarza prowadzącego terapię i podejmowanych przez niego decyzji. Projekt stwarza duże możliwości prawidłowej jego realizacji”.
	„W programie lekowym jako kryterium kwalifikacyjne podane są zaburzenia widzenia wynikłe z DME. Uważam, że nie jest to ściśle wskazanie, ponieważ obrzęk płamki może rokować dobrze lub wręcz przeciwnie nie rokować na wyleczenie. Kontynuowanie leczenia w tym drugim przypadku w programie lekowym wiąże się praktycznie z ciągłym leczeniem do końca życia i słabym rokowaniem oraz kosztami. Dlatego trzeba wprowadzić kryterium biomarkerów na podstawie badania OCT (ocena ELM, IS/OS po ustąpieniu obrzęku, DRIL – <i>Disorganisation of Retinal Inner Layers</i>). Jeżeli w wyniku leczenia przed włączeniem do programu po wycofaniu się obrzęku np. po anty VEGF obserwuje się DRIL, brak linii IS/OS, uszkodzenie ELM – to działanie przeciwobrzękowe stosowanych leków będziemy obserwowali ale poprawa widzenia nie nastąpi i wtedy pacjent nie może być włączany do leczenia w programie. Leczenie można kontynuować tańszymi lekami. Po włączeniu pacjenta do programu jeżeli dojdzie do uszkodzeń opisanych powyżej również powinno się wyłączyć pacjenta z programu i leczyć tańszymi metodami np. anty VEGF (Avastin w grupie JGP B84, która powinna być rozszerzona)”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Kanada – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.msac.gov.au/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.06.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Ozurdex”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne: 2 francuskie *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2016 r. i 2015 r. oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC) i *Nationale Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2015 r. oraz 1 rekomendację negatywną australijską *Pharmaceutical Benefits Advisory* (PBAC) z 2015 r.).

Rekomendacje pozytywne odnoszą się do populacji podobnej do tej będącej przedmiotem oceny. Z kolei rekomendacja negatywna odnosi się do innej populacji niż wskazana w ocenianym programie lekowym – dotyczy pacjentów z DME z pseudofakcją w leczonym oku lub zakwalifikowanych do chirurgicznego leczenia zaćmy. Zwraca się w niej uwagę głównie na małą efektywność kliniczną deksametazonu (w postaci implantu) oraz na znaczny wzrost częstości występowania działań niepożądanych (w porównaniu z inhibitorami VEGF).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2016</p> <p>Haute Autorité de Santé,</p> <p>Francja</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki, z pseudofakcją lub nieodpowiadający na leczenie inne niż kortykosteroidami lub którzy nie mogą być poddani takiemu leczeniu.</p> <p>Rekomendacja: pozytywna, poziom refundacji – 65%</p> <p>Rekomendacja pozytywna, z wyłączeniem dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki, którzy nie spełniają następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - spadek ostrości wzroku mniejszy niż lub równy 5/10, - leczenie cukrzycy zostało zoptymalizowane, - pacjenci z pseudofakcją z obrzękiem rozlanym lub ogniskowym - lub niewłaściwie reagujący na leczenie inne niż kortykosteroidami. - lub, dla których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Komisja uznała, że rzeczywista korzyść medyczna leku Ozurdex w leczeniu osób dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki jest umiarkowana, gdy spadek ostrości wzroku jest mniejszy niż lub równy 5/10 wg tablicy Snellena i leczenie cukrzycy zostało zoptymalizowane w grupie pacjentów z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.</p> <p>Korzyść medyczna leku w pozostałych przypadkach jest niewystarczająca.</p> <p>Komisja zawnioskowała o dostarczenie wyników stosowania leku Ozurdex w rzeczywistej praktyce klinicznej w ciągu 2 lat.</p> <p>Niepewnym wydaje się przenoszenie wyników badań klinicznych na praktykę kliniczną, gdyż brak jest dostępnych danych odnośnie skuteczności leku Ozurdex u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą oraz często obserwowane są działania niepożądane (zaćma, nadciśnienie oczne, krwotoki do spojówek). Stosowanie leku Ozurdex wymaga stałego monitorowania. Rzeczywista korzyść z jego stosowania jest umiarkowana.</p> <p>W grupie pacjentów z DME z pseudofakcją Ozurdex nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu ze stosowaniem preparatu Lucentis (ran bizumab). Ozurdex nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w leczeniu</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>pacjentów niedostatecznie odpowiadających na leczenie inne niż kortykosteroidami oraz u pacjentów, którzy nie mogą być poddani leczeniu innemu niż kortykosteroidami.</p> <p>Komentarz analityków Agencji: rekomendacja obejmowała także ocenę innych zarejestrowanych wskazań dla leku Ozurdex, przy czym w powyższym opisie uwzględniono jedynie wskazanie zbliżone do ocenianego. Powodem wydania rekomendacji było przedłużenie wpisu na listę leków refundowanych leku Ozurdex, a powyższy opis został uzupełniony o informacje z rekomendacji HAS wydanej w 2015 roku (HAS 2015).</p>
<p>SMC 2015</p> <p>Scottish Medicines Consortium,</p> <p>Szkocja</p>	<p>Wskazanie: Leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki z pseudofakcją lub niedostatecznie reagujący na leczenie terapiami innymi niż kortykosteroidami lub niemogący być leczeni innymi terapiami.</p> <p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W populacji dorosłych pacjentów z DME, zgodnie z wynikami analizy w podgrupach, lek Ozurdex (deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego) w porównaniu z leczeniem pozorowanym (ang. <i>sham treatment</i>) wykazuje większą skuteczność w poprawie ostrości widzenia u pacjentów z pseudofakcją lub wcześniej leczonych na DME.</p> <p>Ozurdex jest wygodnym, dobrze tolerowanym i skutecznym sposobem leczenia DME, stanowiącym opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie mogą korzystać z innych dostępnych terapii.</p>
<p>NICE 2015</p> <p>Nationale Institute for Health and Care Excellence,</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p>Wskazanie: Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem płamki z pseudofakcją i nieodpowiadający na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.</p> <p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Deksametazon podawany doszklistkowo jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z DME z pseudofakcją i nieodpowiadających na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zastosowanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego jest bardziej skuteczne niż leczenie pozorowane (ang. <i>sham procedure</i>).</p> <p>Deksametazon jest uznawany jako pierwsza lub druga linia leczenia dla pacjentów z DME, u których nie mogą być stosowane terapie niekortykosteroidowe, oraz jako druga linia leczenia dla pacjentów z DME, którzy nie odpowiadają odpowiednio na leczenie niekortykosteroidami.</p> <p>Deksametazon okazał się terapią dominującą (w scenariuszu podstawowym) względem strategii <i>watch-and-wait</i>, w populacji pacjentów z DME nieodpowiadających na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub u których takie leczenie nie może być stosowane.</p> <p>Zastosowanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego u pacjentów z DME i pacjentów z DME opornych na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub którzy nie mogą być poddani takiemu leczeniu może być opcją terapeutyczną zapewniającą korzyści w dłuższym okresie w porównaniu do stosowania preparatów anty-VEGF.</p>
<p>PBAC 2015</p> <p>Pharmaceutical Benefits Advisory,</p> <p>Australia</p>	<p>Wskazanie: Dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki z pseudofakcją lub którzy są zapisani na zabieg usunięcia zaćmy.</p> <p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Rekomendacja jest negatywna w odniesieniu do stosowania deksametazonu podawanego doszklistkowo u pacjentów z DME z pseudofakcją w leczonym oku lub zakwalifikowanych do operacyjnego leczenia zaćmy oraz u których pogorszenie ostrości wzroku spowodowane DME nie jest większe niż 6/12 ułamka Snellena.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Populacja i miejsce deksametazonu (w postaci implantu) w procesie terapeutycznym nie zostały prawidłowo zdefiniowane. Wyniki meta analizy w grupie ITT (ang. <i>intention to treat</i>) sugerują, iż deksametazon w postaci implantu jest mniej skuteczny niż inhibitory VEGF. Badania porównujące skuteczność ranibizumabu z triamcynolonem (należącym do tej samej grupy leków co deksametazon) wykazały, iż krótkoterminowa poprawa ostrości widzenia u pacjentów z DME po zastosowaniu triamcynolonu nie jest trwała. Według opinii PBAC zastosowanie deksametazonu w postaci implantu może być mniej skuteczne niż stosowanie inhibitorów VEGF.</p> <p>W grupie pacjentów z pseudofakcją stosowanie deksametazonu w porównaniu z ranibizumabem wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego i krwotoków w spojówkach.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie deksametazonu w postaci implantu może wiązać się z oszczędnościami w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów VEGF.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak informacji	brak informacji
Belgia	nd	nie dotyczy	nd
Bułgaria	nd	nie dotyczy	nd
Chorwacja	brak danych	brak danych	brak danych
Cypr	nd	nie dotyczy	nd
Czechy	nd	nie dotyczy	nd
Dania	100%	brak informacji	brak informacji
Estonia	Dostępny, ale nierefundowany	nie dotyczy	nd
Finlandia	100%	brak informacji	brak informacji
Francja	100%	brak informacji	brak informacji
Grecja	nd	nie dotyczy	nd
Hiszpania	nd	nie dotyczy	nd
Holandia	nd	nie dotyczy	nd
Irlandia	100%	brak informacji	brak informacji
Islandia	nd	nie dotyczy	nd
Liechtenstein	nd	nie dotyczy	nd
Litwa	nd	nie dotyczy	nd
Luksemburg	Dostępny, ale brak informacji czy refundowany	brak informacji	brak informacji
Łotwa	nd	nie dotyczy	nd
Malta	nd	nie dotyczy	nd
Niemcy	100%	brak informacji	brak informacji
Norwegia	Dostępny, ale nierefundowany	nie dotyczy	nd
Portugalia	100%	brak informacji	brak informacji
Rumunia	nd	nie dotyczy	nd
Słowacja	Dostępny, ale nierefundowany	nie dotyczy	nd
Słowenia	Dostępny, ale brak informacji czy refundowany	brak informacji	brak informacji
Szwajcaria	Dostępny, ale nierefundowany	nie dotyczy	nd
Szwecja	100%	brak informacji	brak informacji
Węgry	nd	nie dotyczy	nd
Wielka Brytania	Dostępny, ale brak informacji czy refundowany	brak informacji	brak informacji
Włochy	100%	brak informacji	brak informacji

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ozurdex jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W krajach tych, poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie odnotowano ograniczeń dotyczących finansowania leku Ozurdex. Dla żadnego z państwa nie ma informacji na temat stosowanych instrumentów podziału ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.


11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono stanowiska 2 z nich.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 52. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. Wanda Romaniuk – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych „Środek Leczniczy Ozurdex może być finansowany ze środków publicznych, gdyż jest znana jego aktywność farmakologiczna, jak też są poznane ewentualne działania niepożądane i uboczne”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych „Nie dotyczy”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych „Środek leczniczy dopuszczony do oficjalnego stosowania w Polsce, jako jedyny z leków steroidowych w okulistyce. Znane są inne środki lecznicze o podobnej skuteczności farmakologicznej, jednak nie spełniają określonych warunków regulujących stosowanie w okulistyce. Jest to silnie działający kortykosteroid jako okulistyczny lek przeciwzapalny, hamujący ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF. Jest podawany dożylnie, w postaci iniekcji, jako niewidoczny implant w postaci pręcika, który rozkłada się bardzo powoli w ciele szklistym”.</p>
	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych 1. „Nie istnieje w Polsce skuteczny system leczenia DME 2. Obecnie prowadzone leczenie jest nieskuteczne i kosztochłonne 3. Przy braku systemu leczenia DME, leczone są głównie zaawansowane przypadki za pomocą witekromii tylnej czyli najbardziej kosztochłonnej procedury”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych 1. „Rozpoczęcie wprowadzenia systemu dla leczenia DME leku który powinien być rozpatrywany w skrajnych przypadkach podniesie koszty wynikające z ni nadmiernej liczny wykonywanych procedur oraz koszty związane z leczeniem powłok po zastosowaniu Ozurdexu. 2. Zmiana kolejności wprowadzania procedur przedstawiona w stanowisku własnym pozwoli na optymalizację kosztów objęcia leczenia pacjentów z DME ze środków publicznych”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych „Finansowanie ze środków publicznych całości leczenia DME jest uzasadnione. Uważam jednak, że w Polsce leczenie tej jednostki chorobowej wymaga szerszego podejścia niż ograniczenie się do wprowadzenia programu lekowego dla leku, który ma raczej trzeciorzędowe znaczenie w jej prowadzeniu. Obecnie DME jest leczony przy pomocy laseroterapii siatkówki w ramach AOS, zastrzyków anty VEGF w ramach grupy B98 oraz triamcinolonu w ramach grupy B98 lub AOS, natomiast Ozurdex właściwie nie jest lekiem stosowanym ze względu na koszty. Udostępnienie leku w ramach programu wcale nie rozwiązuje problemu DME. Z drugiej strony powiązanie kontraktowe różnych procedur okulistycznych w ramach hospitalizacji powoduje, że choroby naczyniowe siatkówki wymagające leczenia np. anty VEGF nie są w prowadzone prawidłowo. Odwrócenie tej tendencji wymagałoby skoordynowanego rozłożonego w czasie postępowania, które przedstawiam w punktach: 1. Rozszerzenia JGP B84 dedykowanej do leczenia AMD za pomocą Avastinu również do leczenia obrzęków płamki w przebiegu cukrzycy, zakrzepu żyły siatkówki, krótkowzroczności, torbielowatego obrzęku płamki, zapalenia błony naczyniowej, CRS - czas trwania do 1-1,5 przed wprowadzeniem programu lekowego dla DME. 2. Wprowadzenie programu lekowego leczenia DME dla leków anty VEGF. Takie postępowanie umożliwi poprawne leczenie około 90-95% pacjentów z tą jednostką chorobową. Leczenie tymi lekami jest skuteczne i bezpieczne - czas trwania programu do 1 roku przed następnymi zmianami, które obejmują patrz pkt 3. 3. Wprowadzenie programu leczenia DME przy pomocy Ozurdexu dla przypadków opornych na leczenie skojarzone laseroterapią i anty VEGF – leczenie obejmie od 5 do 10 % pacjentów”.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W przebiegu realizacji zlecenia nie wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do żadnej organizacji reprezentującej pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2016 r. znak PLA.4600.227.2016.2.KB (data wpływu do AOTMiT: 17.05.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ozurdex (deksametazon), implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.

Komentarz Agencji: Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z opinią [REDAKOWANE] komparator dla ocenianej technologii (tj. triamcynolon) może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów bądź Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej, stąd można uznać, że jest to alternatywny względem programu lekowego sposób ewentualnego finansowania leku Ozurdex.

Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk plamki jest jednym z objawów retinopatii cukrzycowej. Rozlany obrzęk jest spowodowany intensywnym przeciekiem z kapilar, natomiast lokalny obrzęk jest spowodowany ogniskowym przeciekiem z mikrotętniaków i rozdętych segmentowo kapilar. Według jednej z klasyfikacji, EDTRS, retinopatię cukrzycową klinicznie dzieli się na: retinopatię cukrzycową prostą, makulopatię cukrzycową (obecność retinopatii w plamce – termin zarezerwowany dla istotnych zmian, w szczególności zagrażających widzeniu: obrzękowi plamki i niedokrwieniu), retinopatię cukrzycową przedproliferacyjną, retinopatię cukrzycową proliferacyjną oraz zaawansowaną retinopatię cukrzycową. Jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa, która dotyka około 50% osób z cukrzycą i wydaje się być najczęstszą przyczyną utraty wzroku wśród populacji krajów uprzemysłowionych w wieku produkcyjnym. Cukrzycowy obrzęk plamki jest najczęstszą przyczyną utraty ostrości wzroku wśród osób z cukrzycą. Chorobowość cukrzycowego obrzęku plamki wynosi 3% wśród osób z łagodną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową, 38% wśród osób z umiarkowaną oraz ciężką nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową oraz sięga ok 71% wśród osób z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej w analizach wnioskodawcy przyjęto octan triamcynolonu podawany doszklistkowo oraz obserwację (strategię *watch&wait*). Mając na uwadze zapisy projektu programu lekowego (patrz rozdz. 3.1.2.2.), właściwym komparatorem dla leku Ozurdex (deksametazon) są inne kortykosteroidy podawane doszklistkowo. Odnalezione wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 3.4.1.) wskazują, że doszklistkowe iniekcje kortykosteroidów można wykonać z zastosowaniem oprócz deksametazonu także triamcynolonem i fluocynolonem. Z uwagi na fakt, iż w polskiej praktyce klinicznej iniekcje kortykosteroidami stosuje się jedynie z wykorzystaniem triamcynolonu (patrz rozdz. 3.4.2.), należy uznać, że jest on właściwym komparatorem dla leku Ozurdex (deksametazon).

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT porównujące deksametazon (DEX) z leczeniem pozorowanym lub obserwacją (SHAM/OBS). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących deksametazon z innym sterydem stosowanym w postaci iniekcji doszklistkowych tj. triamcynolonem, stąd w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – do porównania pośredniego włączono 6 badań RCT.

Wyniki metaanalizy w zakresie wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS po 12 miesiącach nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DEX vs SHAM/OBS ($p=0,125$), natomiast po 24 miesiącach leczenia wynik wskazuje na istotność statystyczną na korzyść ramienia DEX w porównaniu do grupy SHAM ($p=0,029$). Istotny statystycznie wynik na korzyść DEX vs SHAM/OBS w zakresie wystąpienia poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS uzyskano także w 36/39 miesiącu obserwacji. Istotna statystycznie poprawa w odniesieniu do tego punktu końcowego, w tym wśród pacjentów wcześniej leczonych, następowała szybciej w grupie DEX niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 41 dni vs 184 dni dla osób wcześniej leczonych). Metaanaliza w zakresie poprawy BCVA ≥ 15 liter ETDRS po 6 miesiącach wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść deksametazonu w porównaniu z grupą kontrolną.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść deksametazonu w porównaniu z leczeniem pozorowanym/obserwacją wykazano w odniesieniu do poprawy BCVA ≥ 10 liter w 24 i 36/39 miesiącu, średniego wzrostu ostrości widzenia uzyskanego w 39 miesiącu obserwacji, średniej zmiany BCVA w krótkim okresie obserwacji (6 miesięcy), różnic średnich zmian BCVA w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych oraz redukcji centralnej grubości siatkówki (CRT) w 36/39 miesiącu obserwacji (w tym wśród populacji wcześniej leczonych).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi ramionami (DEX vs SHAM/OBS) w odniesieniu do średniego wzrostu ostrości widzenia uzyskanego w 12 i 24 miesiącu obserwacji i poprawy BCVA ≥ 10 liter w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, natomiast w przypadku redukcji centralnej grubości siatkówki w 6, 12 i 24 miesiącu ze względu na dostępne dane nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dla zastosowania deksametazonu vs triamcynolonu wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie osiągnięcia poprawy BCVA ≥ 10 liter ETDRS (12, 24 i 36 miesiącu obserwacji) oraz poprawy BCVA o co najmniej 15 liter ETDRS (24 miesiące). Istotną statystycznie różnicę wykazano dla średniej zmiany BCVA (24 miesiące) na korzyść komparatora, jednakże w badaniu *Gillies 2006* część pacjentów otrzymywała dodatkowo laseroterapię, co mogło mieć wpływ na lepsze wyniki leczenia w tej grupie pacjentów. Należy podkreślić, że wyniki porównania pośredniego cechują się niepewnością, w związku z czym należy je traktować z należytą ostrożnością.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono osobno dla długiego okresu obserwacji (12, 24 i 36/39 miesiące) oraz dla krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy).

W analizie bezpieczeństwa wykonano metaanalizę wyników dotyczących częstości wystąpienia przerwania badania ogółem w krótkim okresie obserwacji (6 miesięcy) wskazującą na korzyść DEX w porównaniu do SHAM/OBS, przy czym różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.

W porównaniu analizowanej interwencji (DEX) z grupą kontrolną (SHAM/OBS) istotne statystycznie różnice na korzyść DEX stwierdzono w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem w długim okresie obserwacji (12, 24 i 36/39 miesiące obserwacji) oraz dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych (36/39 miesiące), a także w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu braku skuteczności, w tym w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych (36/39 miesiące obserwacji). Natomiast w każdym z ocenianych punktów końcowych związanym z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) w krótkim i długim okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy DEX, a grupą przyjmującą iniekcje pozorowane (SHAM), przemawiające na niekorzyść deksametazonu.

Istotnie statystycznie częściej w grupie DEX w porównaniu do grupy SHAM, występowały oczne zdarzenia niepożądane, w długim okresie obserwacji: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaćma, nadciśnienie oczne, zmętnienie soczewki, obrzęk spojówek, zaćma podtorebkowa, męty ciała szklistego, zapalenie spojówek, suche oko, zmniejszona ostrość widzenia oraz wylew spojówkowy; natomiast w krótkim okresie obserwacji: męty ciała szklistego, obecność komórek zapalnych w komorze przedniej oraz krwotok do ciała szklistego. Z kolei istotnie statystycznie rzadziej w grupie DEX w porównaniu do grupy SHAM, występowały oczne zdarzenia niepożądane, w długim okresie obserwacji: neowaskularyzacja siatkówki; natomiast w krótkim okresie obserwacji: retinopatia cukrzycowa.

W grupie pacjentów otrzymujących terapię DEX, w tym u pacjentów wcześniej leczonych, najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem (długi okres obserwacji – do 39 miesięcy) była zaćma. Zdarzenia niepożądane związane z zaćmą, występowały częściej u pacjentów z grupy DEX w porównaniu z grupą kontrolną (dotyczy również populacji pacjentów wcześniej leczonych).

Odsetek zgonów w obu ramionach badania był porównywalny, ponadto żaden z odnotowanych podczas badania zgon nie był związany ze stosowaniem DEX (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

W porównaniu pośrednim deksametazonu z triamcynolonem stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przerwania badania ogółem w długim okresie obserwacji (24 i 36 miesięcy). Należy podkreślić, że wyniki porównania pośredniego cechują się niepewnością, w związku z czym należy je traktować z należytą ostrożnością.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według wnioskodawcy analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Ozurdex w ramach programu lekowego, w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania deksametazonu z obserwacją w 15. letnim horyzoncie czasowym, a także analizę minimalizacji-kosztów dla porównania deksametazonu z triamcynolonem w 3. letnim horyzoncie czasowym. Analizy wykonano z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ.

Analiza kosztów-użyteczności

Według modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (Ozurdex) wynosi 171 811 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex wynosi 2 714,70 PLN w wariancie bez RSS.

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (Ozurdex) w wariancie z RSS wynosi [redacted]. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS [redacted].

Uzyskane wyniki ICUR przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności tj. 125 955 PLN, w związku z tym oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Analiza minimalizacji-kosztów

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości deksametazonu nad triamcynolonem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, wyniki analizy minimalizacji kosztów z RSS / bez RSS wskazują, że refundacja deksametazonu wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego: różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy ocenianą interwencją (Ozurdex), a komparatorem (triamcynolon) wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS. Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex wynosi 136,75 PLN w wariancie z RSS oraz -116,33 PLN w wariancie bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy jest oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Ozurdex.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia w 3. letnim horyzoncie czasowym (lata 2017-2019).

W ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych leku Ozurdex w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki. Założono, że w populacji dorosłych pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu jedynymi dostępnymi interwencjami są: iniekcje doszkliskowe triamcynolonem oraz brak leczenia aktywnego. Z kolei w ramach scenariusza nowego założono, że produkt leczniczy Ozurdex będzie refundowany jako lek stosowany w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki w populacji wymienionej powyżej, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów z oszacowanej populacji mogącej zostać włączonej do programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”, będzie do niego włączona i będzie stosowała produkt leczniczy Ozurdex.

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie podstawowym wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex we wnioskowanym programie lekowym, wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS, wzrosną o 6,17 mln PLN w 1. roku, o 9,85 mln PLN w 2. roku oraz o 7,84 mln PLN w 3. roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o [redacted] w kolejnych latach finansowania.

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, z zaimplementowaniem instrumentu podziału ryzyka zgodnego z zadeklarowanym we wniosku refundacyjnym oraz z przyjęciem założenia, że triamcynolon podawany jest w ramach hospitalizacji jednodniowej, wskazują na wzrost dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, w porównaniu do oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę. Wyniki oszacowań własnych wskazują na wzrost wydatków NFZ w wariancie bez uwzględnienia RSS o 9,46 mln PLN w 1. roku,

o 14,20 mln PLN w 2. roku oraz o 10,11 mln PLN w 3. roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki NFZ wzrosną o [REDAKTOWANE] w kolejnych latach finansowania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Szczegółowy opis uwag do programu lekowego znajduje się w niniejszym dokumencie w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Uwagi analityków Agencji

W opinii analityków Agencji, w celu zapewnienia właściwej realizacji ocenianego programu lekowego, (tj. zgodnej w wytycznymi klinicznymi oraz aktualną praktyką kliniczną w Polsce) należy zmodyfikować w rubryce świadczeniobiorcy, kryteriach kwalifikacji do programu, zapisy punktu 1, lit. a, dodając spójnik „i” pomiędzy preparatami anty-VEGF a fotokoagulacją laserową tzn.:

- którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, to znaczący na leczenie z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych anty-VEGF (afibercept, bewacyzumab lub ranibizumab) i fotokoagulację laserową.

Uwagi ekspertów klinicznych

- Prof. dr hab. Wanda Romaniuk (Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki) – nie wnosi uwag do zapisów ocenianego programu lekowego.
- [REDAKTOWANE] – wskazuje na potrzebę wprowadzenia kryterium biomarkerów na podstawie badania OCT (ocena ELM, IS/OS po ustąpieniu obrzęku, DRIL – *Disorganisation of Retinal Inner Layers*).

Uwagi do definicji braku efektu leczenia

Definicja braku efektu leczenia zawarta w ocenianym programie lekowym jest podobna do definicji przedstawionej w badaniach MEAD-010 oraz MEAD-011. Ekspert kliniczny Agencji, [REDAKTOWANE], wyraził opinię, że brak efektu leczenia manifestuje się pogorszeniem widzenia oraz wynika z obecności trwałych uszkodzeń widocznych w optycznej koherentnej tomografii (OTC). Wskazał on, że do tego kryterium powinno się dodać obecność biomarkerów na podstawie badania OCT (ocena ELM, IS/OS po ustąpieniu obrzęku, DRIL – *Disorganisation of Retinal Inner Layers*).

Uwagi do definicji poprawy po poprzedniej iniekcji

W badaniach klinicznych MEAD-010 oraz MEAD-011 zdefiniowano zbiór kryteriów, po spełnieniu których pacjent mógł być zakwalifikowany do podania kolejnej dawki leku. W części są one zbieżne z definicją poprawy po poprzedniej iniekcji wskazanej w programie lekowym. Ekspert kliniczny, [REDAKTOWANE], wskazał, że zmniejszenie grubości siatkówki w badaniu OCT nie może być jedynym kryterium poprawy i należy wprowadzić kryterium możliwej poprawy ostrości wzroku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne: 2 francuskie *Haute Autorité de Santé* (HAS) z 2016 r. i 2015 r. oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC) i *Nationale Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2015 r. oraz 1 rekomendację negatywną australijską *Pharmaceutical Benefits Advisory* (PBAC) z 2015 r.).

Rekomendacje pozytywne odnoszą się do populacji podobnej do tej będącej przedmiotem oceny. Z kolei rekomendacja negatywna odnosi się do innej populacji niż wskazana w ocenianym programie lekowym – dotyczy pacjentów z DME z pseudofakcją w leczonym oku lub zakwalifikowanych do chirurgicznego leczenia zaćmy. Zwraca się w niej uwagę głównie na małą efektywność kliniczną deksametazonu (w postaci implantu) oraz na znaczny wzrost częstości występowania działań niepożądanych (w porównaniu z inhibitorami VEGF).

13. Źródła

Problem zdrowotny	
<i>Bernardes 2012</i>	Bernardes R., Cunha-Vaz J., Optical Coherence Tomography, A Clinical and Technical Update, Chapter 1: Diabetic Macular Edema, 2012, XV, p. 255. Hardcover
<i>Kanclerz 2011</i>	Kanclerz P. i Raczyńska K., Zastosowanie bewacizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki, Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 4, 317–322
<i>Kanski 2011</i>	Kanski J.J., Bowling B., Okulistyka kliniczna, Rozdział 13: Choroby naczyniowe siatkówki, Podrozdział: Retinopatia cukrzycowa, str. 528-544, Elsevier Urban & Partner Wrocław, 2013
<i>Niżankowska 2007</i>	Niżankowska M.H., Okulistyka – podstawy kliniczne, Rozdział 13: Naczyniopochodne choroby siatkówki, Podrozdział: Retinopatia cukrzycowa, str. 425-440, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007
<i>Teper 2011</i>	Teper S: Nowe trendy w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki; Przegląd Okulistyczny” 2011, nr 2 (40), s. 9, http://www.przegladokulistyczny.pl/nowe_trendy_w_leczeniu_cukrzycowego_obrzku_plamki (dostęp dnia 07.07.2016r.)
<i>Yau 2012</i>	Yau J. W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R. i in., Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy, Diabetes Care 35:556–564, 2012
Badania pierwotne i wtórne	
<i>Arikan Yorgun 2015</i>	Arkan Yorgun M, Toklu Y, Mutlu M, Uysal BS, Cakmak HB: Efficacy of single-dose dexamethasone implantation in patients with persistent diabetic macular edema. IntOphthalmol 2015
<i>Badanie ETDRS</i>	<i>SMC 2014</i> Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema. BMJ Technology Assessment Group 2015 (BMJ – TAG)
<i>Bansal 2015</i>	Bansal P, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Ram J: Efficacy of Ozurdex implant in recalcitrant diabetic macular edema - a single-center experience. IntOphthalmol 2015
<i>Chhablani 2015</i>	Chhablani J, Bansal P, Veritti D, Sambhana S, Sarao V, Pichi F et al.: Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. Eye (Lond) 2015
<i>DRCR.net 2008</i>	<i>DRCRN 2008</i> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008, 115: 1447-9, 1449
	<i>DRCRN 2009</i> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR et al.: Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2009, 127: 245-251
	<i>NCT00367133</i> NCT00367133. Intravitreal Triamcinolone Acetonide Versus Laser for Diabetic Macular Edema (IVT) – rejestr <i>ClinicalTrials.gov</i>
<i>Escobar-Barranco 2015</i>	Escobar-Barranco JJ, Pina-Marşın B, Fern+índez-Bonet M: Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. Ophthalmologica 2015, 233: 176-185
<i>Ford 2013</i>	Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyngdan D, Waugh N: Current treatments in diabetic macular oedema: Systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013, 3
<i>Gillies 2006</i>	Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. Ophthalmology 2006, 113: 1533-1538
<i>Gregori 2010</i>	Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ: Novel method for analyzing small visual acuity measurements. Retina 2010; 30(7): 1046-50
<i>Grover 2008</i>	Grover D, Li TJ, Chong CCW: Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2008
<i>Guigou 2015</i>	Guigou S, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E et al.: Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmologica 2015, 233: 169-175
<i>Kiddee 2013</i>	Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH et al.: Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. SurvOphthalmol 2013, 58: 291-310
<i>Korobelnik 2015</i>	Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K et al.: Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). BMC Ophthalmol 2015, 15: 52
<i>Ladas 1993</i>	Ladas ID, Theodosiadis GP: Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71:393-397
<i>Lam 2015</i>	Lam W-C, Albani DA, Yoganathan P, Chen JC, Kherani A, Maberley DAL et al.: Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: The CHROME study. ClinOphthalmol 2015, 9: 1255-1268

MEAD-010, MEAD-011	Augustin 2015	Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li X-Y, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM for the Ozurdex MEAD Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. <i>BMC Ophthalmology</i> 2015; 15:150
	Boyer 2014	Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ et al.: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> 2014, 121: 1904-1914
	Danis 2015	Danis RP, Sadda S, Li X-Y, Cui H, Whitcup SM. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. <i>Br J Ophthalmol</i> 2015; 0: 1-6
	NCT00168337	NCT00168337. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Diabetic Macular Edema (MEAD-011) – rejestr <i>ClinicalTrials.gov</i>
	NCT00168389	NCT00168389. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Diabetic Macular Edema (MEAD-010) – rejestr <i>ClinicalTrials.gov</i>
	SMC 2014	Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema. <i>BMJ Technology Assessment Group</i> 2015 (BMJ – TAG)
Medeiros 2014	Medeiros MD, Akabes M, Navarro R, Garcia-Arum+ş J, Mateo C, Corc+stegui B: Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. <i>J OculPharmacolTher</i> 2014, 30: 709-716	
Minassian 2012	Minassian DC, Owens DR, Reidy A, Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England, <i>Br J Ophthalmol</i> 2012;96:345e349.	
NCT00035906	Haller 2010	Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C et al.: Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. <i>Arch Ophthalmol</i> 2010, 128: 289-296
	Kuppermann 2007	Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C et al.: Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. <i>Arch Ophthalmol</i> 2007, 125: 309-317
O'Doherty 2008	O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M: Interventions for diabetic macular oedema: A systematic review of the literature. <i>Br J Ophthalmol</i> 2008, 92: 1581-1590	
Ockrim 2008	Ockrim ZK, Sivaprasad S, Falk S, Roghani S, Bunce C, Gregor Z, Hykin P: Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation for persistent diabetic macular oedema. <i>Br J Ophthalmol</i> 2008;92:795-799	
Olk 1986	Olk RJ: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> 1986;93:938-950	
Pacella 2013	Pacella E, Vestri AR, Muscella R, Carbotti MR, Castellucci M, Coi L et al.: Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema. <i>ClinOphthalmol</i> 2013, 7: 1423-1428	
Panozzo 2015	Panozzo G, Gusson E, Panozzo G, Dalla MG: Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema: Indications for a PRN regimen of treatment. <i>Eur J Ophthalmol</i> 2015, 25: 347-351	
PLACID	Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD et al.: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> 2013, 120: 1843-1851	
Salman 2013	Salman AG. Long-term effect of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in the treatment of resistant diabetic macular edema. <i>Journal of Egyptian Ophthalmological Society</i> 2013; 106: 194 – 198	
Scaramuzzi 2015	Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, Lattanzio R, Bandello F: Repeated intravitreal implant (ozurdex) for diabetic macular EDEMA. <i>Retina</i> 2015, 35: 1216-1222	
Sorkin 2014	Sorkin N, Loewenstein A, Habot-Wilner Z, Goldstein M: Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent macular edema of variable etiologies. <i>Ophthalmologica</i> 2014, 232: 83-91	
Totan 2016	Totan Y, Guler E, Guragac FB: Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. <i>Curr Eye Res</i> 2016, 41: 107-113	
Yau 2012	Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. <i>Diabetes Care</i> . 2012; 35(3):556-64.	
Zhioua 2015	Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH: Intravitreal dexamethasone implant in patients with ranibizumab persistent diabetic macular edema. <i>Retina</i> 2015, 35: 1429-1435	
Rekomendacje kliniczne i finansowe		
HAS 2015	Brief summary of the transparency committee opinion, This document was created on the basis of the Transparency Committee Opinion of 29 April 2015 (CT-14147), Haute Autorité de Santé 2015	
HAS 2016	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Ozurdex 700 microgrammes, implant intravitreal avec applicateur, Avis 6 avril 2016	
ICO 2014	Wong T.I, Ferris R., Gupta N. i in., International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care, February 2014	
NICE 2015	Nationale Institute for Health and Care Excellence, Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema, Technology appraisal guidance, published: 22 July 2015 r.	
PBAC 2014	Public Summary Document – March 2015 Pharmaceutical Benefits Advisory (PBAC) Meeting, Australia, 2015	

<i>PTD 2016</i>	Gumprecht J., Młynarski W., Strojek K. i in., Diabetologia kliniczna, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzyce – 2016, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, dawna Diabetologia Praktyczna, 2016, tom 5, Suplement A
<i>PTO 2014</i>	Czupryniak L., Dorecka M., Grabska-Liberek I. i in., Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku płamki, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Stan na dzień 10 czerwca 2014 r.
<i>SMC 2015</i>	Dexamethason 700 micrograms intravitreal implant in applicator (Ozurdex), Scottish Medicines Consortium, SMC No. (1046/15)
Pozostałe	
<i>79/2014/DSOZ</i>	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Załącznik 5a oraz 7.
<i>81/2014/DSOZ</i>	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne – Załącznik 1.
<i>85/2015/DGL</i>	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – Załącznik 1.
<i>Brown 1999</i>	Brown G, Vision and quality-of-life, Trans Am Ophthalmol Soc. 1999; 97: 473–511.
<i>Brown 2000</i>	Brown G, Sharma S, Brown M, Kistler J, Utility values and age-related macular degeneration, Arch Ophthalmol. 2000 Jan;118(1):47-51.
<i>ChPL Ozurdex</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex, http://www.ema.europa.eu/ema/ (data dostępu: 31.05.2016 r.)
<i>Cukrzyca w Polsce</i>	Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2013 http://www.stopacukrzycowa.com/cukrzyca_ukryta_pandemia_polska_raport_2013.pdf
<i>Czosky-Murray 2009</i>	Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. Value Health 2009 Jul;12(5):793-9.
<i>dokument NICE</i>	NICE „Costing template: dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema (TA 349)”. July 2015;
<i>Edwards 2014</i>	Edwards SJ, Wakefield V, Mavranetzouli I, Karner C, Marceniuk G, Azuara-Blanco A. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema : A Single Technology Appraisal. BMJ-TAG, 2014.
<i>EMA _postacie</i>	Dostępne postacie produktu leczniczego Ozurdex, http://www.ema.europa.eu/ema/ (data dostępu: 31.05.2016 r.)
<i>EMA_2012</i>	EMA, Opinions on safety variations, EMA/CHMP/410524/2012, 25 July 2012
<i>FDA_2014</i>	Komunikat dot. bezpieczeństwa ze strony internetowej Food and Drug Administration http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm295117.htm
<i>Mulnier 2006</i>	Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK. Diabet Med. 2006; 23(5):516-21.
<i>NEJM 2015</i>	<i>The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema; The New England Journal of Medicine, vol. 372, no. 13, 2015</i>
<i>Niebieska księga cukrzycy</i>	Koalicja na rzecz walki z cukrzycą. Niebieska księga cukrzycy. Warszawa, 21 listopada 2013 roku. http://koalicja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf.pdf
<i>Prognoza ludności</i>	Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2013-2050. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html
<i>Stan zdrowia ludności</i>	Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa 2011.
<i>Stankiewicz 2012</i>	Stankiewicz A., Cukrzycowe powikłania narządu wzroku – uwarunkowania diagnostyczne – terapeutyczne. Klin ka Oczna 2012, 111 (3); 216-219.
Strony internetowe	
<i>Informator NFZ</i>	Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. http://www.nfz.gov.pl/
<i>Statystyki NFZ</i>	NFZ: Statystyki JGP http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/
http://www.who.int/blindness/Change%20the%20Definition%20of%20Blindness.pdf (dostęp dnia 14.07.2016 r.)	

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- Zał. 2. [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- Zał. 3. [REDACTED]: Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- Zał. 4. [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), Kraków, styczeń 2016,
- Zał. 5. [REDACTED]: Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), Kraków, styczeń 2016,
- Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ozurdex w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak (PLR.4600.227.2016.3.KB) z dnia 14.06.2016.