

Rekomendacja nr 74/2022

z dnia 12 sierpnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon)
w programie lekowym „Leczenie zapalenia błony
naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała
błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w programie lekowym „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim deksametazonu w postaci implantu podawanego doszkliskowo (DEX) z acetonidem triamcynolonu w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) lub z procedurą pozorowaną (SHAM) u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka.

Wyniki porównania deksametazonu w postaci implantu z triamcynolonem w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami, w odniesieniu do zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BVCA) względem wartości początkowej, poprawy obrzęku płamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej oraz normalizacji obrzęku płamki (rozumianej jako mniej niż 2 odchylenia standardowe powyżej średniej normatywnej dla standaryzowanej oceny w badaniu OCT, co oznacza zachowanie grubości siatkówki $< 260\mu\text{m}$).

Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść DEX w porównaniu z SHAM dla m.in.: zmiany średniej wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej; poprawy BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 3 linie); poprawy BCVA o ≥ 10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 2 linie). Dla pomiaru obrzęku płamki, mierzonego jako zmniejszenie grubości płamki w porównaniu z pomiarem początkowym po 26 tyg. od zabiegu różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu HURON oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Średni złożony wynik NEI VFQ-25 był istotnie statystycznie lepszy w grupie DEX niż w grupie SHAM, a różnica ta była też istotna klinicznie.

Należy mieć na uwadze, iż w analizach nie uwzględniono innych technologii medycznych, które również stanowią komparatory dla ocenianego leku. W praktyce klinicznej są stosowane: steroidy ogólnosystemowe (prednizon, prednizolon); steroidy podawane okołogałkowo; leki immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu); iniekcje doszkliskowe anty-VEGF; leki przeciwjaskrowe do stosowania do oczu (inhibitory anhidazy węglanowej, leki alfaadrenergiczne, beta-adrenolityki, analogi prostaglandyn); niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Ponadto lek jest zarejestrowany w leczeniu zapalenia tylnego odcinka oka w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej, a wnioskowane wskazanie obejmuje również leczenie zapalenia części pośredniej lub całej błony naczyniowej oka. Oznaczałoby to stosowanie leku we wskazaniach pozarejestacyjnych. W badaniach nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na zajęcie procesem zapalnym określonych części błony naczyniowej oka.

Zwrócono także uwagę na profil działań niepożądanych. W badaniu POINT profil bezpieczeństwa DEX i ITA był porównywalny. Natomiast stosowanie DEX w porównaniu z SHAM w badaniu HURON wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zaćmy, nadciśnienia ocznego oraz zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

W badaniach jednoramiennych Teja 2019 Tufail 2018 oraz Pleyer 2014 podwyższone ciśnienie śródgałkowe było jednym z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. W badaniach Wallsh 2020 oraz Tufail 2018 wymieniano progresję lub powstanie zaćmy w oczach z wcześniej wszczepioną soczewką fakijną. W badaniu Tufail 2018, u 39% pacjentów z soczewką fakijną, którzy otrzymali DEX, konieczne było wykonanie zabiegów chirurgicznych, a w badaniu Wallsh 2020 operację zaćmy wykonano w ok. 77% oczu z wszczepioną soczewką fakijną

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, stosowanie deksametazonu w porównaniu do acetonidu tramcynolonu jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. W wariancie z RSS koszt terapii lekiem Ozurdex jest [redacted]

Brak porównania leku Ozurdex z innymi komparatorami uniemożliwia określenie czy skuteczność i bezpieczeństwo technologii byłoby zbliżone, a więc czy zastosowanie analizy minimalizacji kosztów jest podejściem prawidłowym.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie leku refundacją wiązałoby się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Przy uwzględnieniu RSS wydatki zwiększą się o [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji. Koszt leku Ozurdex to [redacted] w I. oraz [redacted] w II. roku refundacji.

Wnioskowanie o wiarygodności wyniku przedstawionego w analizie wpływu na budżet jest ograniczone, ponieważ wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji leków. Istnieje również niepewność związana z liczebnością populacji pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, na co wskazują dostępne dane NFZ.

Powyższe wpływa na znaczną niepewność co do prawidłowości założeń dotyczących scenariusza istniejącego, a także zmian, które mogłyby mieć miejsce w przypadku refundacji leku Ozurdex.

Zebrane w procesie oceny informacje dotyczące efektów stosowania ocenianego leku uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo finansowanie produktu leczniczego Ozurdex w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz dostosowaniem zapisów istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] zł;

w programie lekowym B.105 „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Ozurdex (deksametazon) jest obecnie refundowany w programie lekowym B.70 w grupie limitowej 1161.1 - Deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego.

Problem zdrowotny

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyniówki. Obecnie termin ten jest jednak używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami.

ZBN to choroba o wielorakich przyczynach. Czynniki powodujące zapalenie błony naczyniowej mogą być zakaźne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub pierwotniaki) i niezakaźne (procesy immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. sarkoidozy czy reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz miejscowe stany chorobowe, np. uszkodzenie chemiczne lub urazy). W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego.

W ramach ZBN klasyfikowane są następujące stany kliniczne:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej;
- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej;
- panuveitis - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej;
- zapalenie wnętrza gałki ocznej;
- zapalenie całej gałki ocznej.

Przedmiotowe zlecenie dotyczy następujących stanów klinicznych:

- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – określa stan zapalny obejmujący przede wszystkim część płaską ciała rzęskowego, obwodową część siatkówki i ciało szkliste. W ok. 10% przypadków ma ono związek z chorobami układowymi, np. sarkoidozą i stwardnieniem rozsianym. W 90% jest to zapalenie idiopatyczne, tzn. że jego przyczyna nie jest znana. Zazwyczaj ma ono charakter przewlekły;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej – charakteryzuje się zajęciem struktur dna oka leżących za podstawą ciała szklanego, są to:
 - zapalenie siatkówki (retinitis) z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w siatkówce;
 - zapalenie naczyniówki (chorioiditis) z ogniskiem pierwotnym w naczyniówce;
 - zapalenie naczyń (vasculitis) mogące zajmować żyły, tętnice lub oba rodzaje naczyń.
- panuveitis - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej.

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, a roczna chorobowość od 69 do 114 osób na 100 tys.

Zapalenie błony naczyniowej oka jest częstą przyczyną utraty wzroku lub znaczącego pogorszenia widzenia, zwłaszcza u pacjentów w wieku produktywnym w krajach o niskim lub średnim dochodzie. Najczęstszą przyczyną pogorszenia lub utraty wzroku jest wtórnie występujący obrzęk plamki żółtej, pojawiający się u 8,3% pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej, pacjenci we wnioskowanym wskazaniu mają dostęp do:

- acetonidu triamcynolonu w postaci iniekcji możliwych do podania okołogałkowego oraz do ciała szklanego oka;
- steroidów ogólnosystemowych (prednizon, prednizolon);
- steroidów podawanych okołogałkowo;
- leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu);
- iniekcji doszkliskowych anty-VEGF;
- leków przeciwjaskrowych do których należą:
 - inhibitory anhidazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi,
 - leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu,
 - beta-adrenolityki do stosowania do oczu,
 - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- niesteroidowych leków przeciwzapalnych do stosowania do oczu.

U pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia podstawowego (kortykosteroidy lub immunosupresja lub kombinacja tych terapii) stosuje się w warunkach polskich adalimumab, co nie zostało uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Ze względu na mechanizm działania, terapią ukierunkowaną na zmniejszanie obrzęku płamki poza wnioskowanym deksametazonem w postaci implantu, są również iniekcje doszkliskowe substancji o działaniu anty-VEGF, szczególnie u pacjentów z nieprawidłowościami naczyniowymi.

W analizie nie uwzględniono prawdopodobnej sytuacji, w której pacjent z zapaleniem błony naczyniowej oka nie może podjąć ryzyka związanego z naruszeniem ciągłości błony naczyniowej oka i kontynuuje leczenie systemowe i miejscowe z wykorzystaniem sterydów i immunosupresji.

Mając na uwadze powyższe, komparator wybrany przez wnioskodawcę (acetonid triamcynolonu podawany doszkliskowo) uznano za zasadny, jednakże wnioskodawca nie uwzględnił innych technologii, które również stanowią komparatory dla produktu leczniczego Ozurdex.

Opis wnioskowanego świadczenia

Deksametazon jest silnie działającym kortykosteroidem — powstrzymuje procesy zapalne, działa przeciwobrzękowo, zmniejsza 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 płamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyniową. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku płamki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ozurdex jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu;
- obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałkzki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO);
- zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Wnioskowane wskazanie wykracza poza wskazanie rejestracyjne. Lek byłby stosowany off-label w przypadku zapalenia części pośredniej lub całej błony naczyniowej oka.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zapaleniem części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej oka (ZBN).

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność deksametazonu w postaci implantu podawanego doszkliskowo (DEX) w porównaniu z acetonidem triamcynolonu w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) lub brakiem komparatora w przypadku badań jednoramiennych.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z badań klinicznych:

- HURON - randomizowane, zaślepienie badanie II/III fazy u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka (części pośredniej lub tylnej);

Liczba pacjentów:

- 76 w grupie deksametazonu 0,7mg w postaci implantu podawanego doszklistkowo;
- 76 w grupie deksametazonu 0,35 mg w postaci implantu podawanego doszklistkowo;
- 76 w procedurze pozorowanej (SHAM).

Okres obserwacji: 26 tyg.

- POINT - randomizowane, otwarte badanie IV fazy u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka (odcinka przedniego, części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony);

Liczba pacjentów:

- 64 w grupie deksametazonu 0,7mg w postaci implantu podawanego doszklistkowo,
- 63 w grupie acetonidu triamcynolonu 4 mg podawanego w postaci wstrzyknięć doszklistkowych (ITA),
- 65 w grupie acetonidu triamcynolonu 40 mg podawanego w postaci wstrzyknięć okołogałkowych (PTA).

Okres obserwacji: 24 tyg.

Do analizy wnioskodawcy włączono także dodatkowe źródła:

- badania obserwacyjne Wallsh 2020, Hasanreisoglu 2019, Teja 2019, Tufail 2018, Pleyer 2014
- przeglądy systematyczne Liao 2022, José-Vieira 2021, Saincher 2020, Vieira 2020, Yu 2020, Squires 2017, Tan 2016, Karim 2013, Kiddee 2013
- prospektywne badanie jednoramienne Pohlmann 2018; liczba pacjentów: 76

W niniejszej rekomendacji przedstawiono podsumowanie wyników badań obserwacyjnych. Natomiast odstąpiono od szczegółowego opisu wyników opracowań wtórnych ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (analizę skuteczności i bezpieczeństwa DEX w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Liao 2022 oparto jedynie na publikacji Lowder 2011 (z badania HURON), a w badaniu bez metaanalizy Saincher 2022 nie odniesiono się do żadnego komparatora).

Odstąpiono również od przedstawiania wyników badania Pohlman 2018, ponieważ wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymali doszklistkowo lek sterydowy.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. W badaniu HURON ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich ocenianych domenach. W badaniu POINT ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie w domenie „zaślepienie uczestników badania oraz badaczy”.

Badanie HURON otrzymało 3/5 punktów w skali Jadad (utrata dwóch punktów za brak zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia). Badanie POINT uzyskało maksymalną liczbę punktów (5/5).

Skuteczność

Wyniki porównania DEX vs ITA

Wyniki porównania deksametazonu w postaci implantu z triamcynolonem w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla poprawy obrzęku płamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej oraz normalizacji obrzęku płamki (rozumianej jako mniej niż 2 odchylenia standardowe powyżej średniej normatywnej dla standaryzowanej oceny w badaniu OCT, co oznacza grubość siatkówki $< 260 \mu\text{m}$).

Zgodnie z wynikami badania POINT różnice istotne statystycznie na korzyść deksametazonu 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) i acetonidu triamcynolonu 4 mg podawanego doszkliskowo (ITA) wykazano w ocenie:

- wskaźnika zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BVCA)

po 8 tyg.	dla DEX= 9,53 (7,01; 12,05)	dla ITA= 9,70 (7,26; 12,13)
po 24 tyg.	dla DEX= 9,21 (6,62; 11,80)	dla ITA= 9,60 (6,87; 12,34)
- wskaźnika względnej zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (CST) w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT)

po 8 tyg.	dla DEX= 0,54 (99,87% CI: 0,46; 0,63)	dla ITA= 0,61 (99,87% CI: 0,53; 0,70)
po 24 tyg.	dla DEX= 0,61 (99,87% CI: 0,52; 0,71)	dla ITA= 0,64 (99,87% CI: 0,56; 0,74)

względem wartości początkowych.

Poza ocenianym leczeniem, w obu badanych grupach pacjenci przyjmowali stałe dawki doustnych kortykosteroidów (< 10 mg prednizonu na dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli było to możliwe przez co najmniej 4 tygodnie. Dodatkowo, chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe w celu leczenia zapalenia błony naczyniowej oka. Dozwolone było stosowanie do trzech leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

Wyniki porównania DEX vs SHAM

W badaniu chorzy mogli stosować dodatkowo miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne.

Zgodnie z wynikami badania HURON różnice istotne statystycznie na korzyść deksametazonu 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) w porównaniu z procedurą pozorowaną (SHAM) wykazano w ocenie:

- zmiany średniej wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej w 8. i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia
- poprawy BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 3 linie) w 8. i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia

po 8 tyg.	DEX= 33 (42,9)	SHAM= 5 (6,6)	<u>OR= 10,65 (3,87; 29,33)</u>
po 26 tyg.	DEX= 29 (37,7)	SHAM= 10 (13,2)	<u>OR= 3,99 (1,78; 8,96)</u>
- poprawy BCVA o ≥ 10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 2 linie) w 8. i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia

po 8 tyg.	DEX= 46 (59,7)	SHAM= 13 (17,1)	<u>OR= 7,19 (3,39; 15,24)</u>
po 26 tyg.	DEX= 42 (54,5)	SHAM= 19 (25,0)	<u>OR= 3,60 (1,81; 7,15)</u>

- zmętnienia w ciele szklistym po 8. i 26. tyg. leczenia
 - brak zmętnienia (uzyskanie wyniku wynoszącego 0) w populacji ITT
 - po 8 tyg. OR=6,54 (2,86; 14,95)
 - po 26 tyg. OR= 0,17 (0,04; 0,30)
 - brak zmętnienia u chorych bez komórek zapalnych w komorze przedniej
 - po 8 tyg. OR= 5,18 (2,10; 12,75)
 - brak zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklistego
 - po 8 tyg. OR= 6,81 (2,81; 16,53)
 - po 26 tyg. OR= 2,80 (1,23; 6,40)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami w zakresie uzyskania braku zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklistego.

Jakość życia

Różnice istotne statystycznie zaobserwowano w ocenie jakości życia za pomocą Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (NEI VFQ-25) w badaniu HURON.

Obejmuje on 11 domen ocenianych w skali od 0-100 (0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą ocenę funkcji wzrokowych). Ogólny wynik złożony jest obliczany jako średnia punktów z poszczególnych domen z wyłączeniem domeny ogólnego zdrowia. Pacjenci wypełniali kwestionariusz NEI VFQ-25 na początku badania, a następnie w 8., 16. oraz 26. tygodniu, a także w momencie wcześniejszego zakończenia badania.

Na początku badania średni złożony wynik NEI VFQ-25 wynosił 63,7 pkt w grupie DEX i 71,3 pkt w grupie SHAM. Istotność statystyczną przyjęto dla $p < 0,05$, a istotność kliniczną jako wzrost o 5-10 punktów w domenach oraz w złożonym średnim wyniku.

Średni złożony wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie DEX niż w grupie SHAM w 8. oraz w 26 tyg. badania (odpowiednio MD=5,4, $p=0,007$ i MD=7,3, $p=0,001$). Różnica była istotna klinicznie.

Odsetek pacjentów, odczuwających klinicznie istotną różnicę był istotnie statystycznie większy w grupie DEX w 9 spośród 11 ocenianych domen: ogólne widzenie, widzenie do bliży (po 8.tyg.), widzenie do dali, widzenie obwodowe (po 8.tyg.), widzenie barwne, bóle gałki ocznej, związane z widzeniem pełnienie roli, związana z widzeniem niesamodzielność, związane z widzeniem funkcjonowanie społeczne, związane ze wzrokiem zdrowie psychiczne.

Różnicy istotnej klinicznie nie zaobserwowano w domenie zdrowia ogólnego oraz prowadzenia samochodu, a także w domenie widzenia do bliży po 26 tyg. oraz widzenia obwodowego po 26 tyg.

Bezpieczeństwo

Wyniki porównania DEX vs ITA

W żadnej z badanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. nie odnotowano zgonu.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) (6 z 64 pacjentów w grupie DEX oraz 5 z 63 pacjentów w grupie ITA);
- zmiany ciśnienia śródgałkowego;
- konieczności stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

Wyniki porównania DEX vs SHAM

W badaniu HURON nie oceniano częstości występowania zgonu w badanych grupach.

Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie leczonej DEX istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej SHAM wśród ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TROAE) występowały:

- oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROAE) ogółem,
- zaćma,
- nadciśnienie oczne
- zwiększone ciśnienie śródgałkowe.

Dla pozostałych ocenianych TROAE nie odnotowano IS różnic.

Różnice pomiędzy grupami nie były IS dla występowania ciśnienia śródgałkowego wynoszącego co najmniej 35 mmHg (mniej niż 5% we wszystkich grupach badanych), i odsetka oczu, w których wystąpiło ciśnienie śródgałkowe wynoszące co najmniej 25 mmHg (mniej niż 10% we wszystkich grupach badanych).

Jednakże, w badaniu HURON obserwowano stały wzrost odsetka chorych wymagających leczenia ratunkowego, przy czym w grupie otrzymującej DEX, w każdym punkcie czasowym konieczność stosowania leczenia ratunkowego była IS rzadsza niż w grupie, u której zastosowano procedurę pozorowaną [po 26 tyg. leczenia OR=0,46 (0,23; 0,93) RD=-0,16 (-0,30; -0,02)].

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badania jednoramienne

Zastosowanie DEX miało istotnie statystyczny wpływ na:

- zmniejszenie grubości plamki (Wallsh 2020, Pleyer 2014),
- zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (Teja 2019, Hasanreisoglu 2019)
- zwiększenie odsetka chorych bez zmętnienia ciała szklistego (Hasanreisoglu 2019, Pleyer 2014)

względem wartości początkowych.

Jednocześnie zastosowanie DEX nie miało wpływu na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w stosunku do wartości wyjściowej (Wallsh 2020, Teja 2019, Pleyer 2014), z wyjątkiem badania Hasanreisoglu 2019, gdzie zaobserwowano IS poprawę BVCA z 0,55 logMAR przed leczeniem (n=62 oczu) do 0,35 logMAR 6 mies. po leczeniu (n=52 oczu).

Wszystkie badania obserwacyjne odnosiły się do kwestii ciśnienia śródgałkowego (IOP). Badania Wallsh 2020 oraz Hasanreisoglu 2019 wskazują na zwiększenie średniej wartości IOP względem wartości początkowej, podczas gdy badanie Teja 2019 wskazuje na zmniejszenie wartości IOP po okresie obserwacji. Jednocześnie, badanie Teja 2019, podobnie jak badanie Tufail 2018 oraz Pleyer 2014 wskazują, że podwyższone IOP było jednym z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Tufail 2018, u 39% pacjentów z wszczepioną wcześniej soczewką fakijną, którzy otrzymali DEX, konieczne było wykonanie zabiegów chirurgicznych: najczęściej była to operacja zaćmy (u 25% chorych) lub wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (u 12% chorych). W badaniu Wallsh 2020 operację zaćmy wykonano w niemal 77% oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną, zaś chirurgię filtracyjną z powodu jaskry w 12% wszystkich oczu, do których podano implant z DEX.

W badaniach Wallsh 2020 oraz Tufail 2018 wśród zdarzeń niepożądanych wymieniono progresję lub powstanie zaćmy w oczach z wcześniej wszczepioną soczewką fakijną.

Wydaje się zatem, że u osób z wszczepioną soczewką fakijną podawanie implantu z deksametazonem może być obarczone podwyższonym ryzykiem powstania zaćmy i związaną z tym koniecznością interwencji chirurgicznej.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem OZURDEX obejmowały zdarzenia obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklistego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklistego).

Rzadziej zgłaszane, jednak poważniejsze działania niepożądane obejmowały: zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki.

Nie zidentyfikowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu OZURDEX z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii deksametazonem. Działania niepożądane zgłoszono u 89 686 pacjentów. Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 45 – 64 lat (28%). Dotyczą one: zaburzeń ogólnych i działań wynikających z drogi podania, infekcji i zakażeń, zaburzeń układu pokarmowego, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu oddechowego.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Odnaleziono tylko jedno badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DEX w porównaniu ze stosowaniem acetonidu triamcynolonu podawanego w postaci wstrzyknięć doszklistkowych (ITA).
- Nie uzasadniono szczegółowo wyboru komparatora. Za wiarygodne dane uznaje się dane sprzedażowe oraz dotyczące refundacji poszczególnych produktów leczniczych lub w przypadku ich braku m.in. udokumentowane wyniki badania ankietowego wśród lekarzy z wiodących ośrodków klinicznych.
- W analizie nie uwzględniono innych technologii alternatywnych. U pacjentów stosuje się m.in.: inne leki sterydowe podawane doszklistkowo, leki sterydowe podawane okołogałkowo (octan metyloprednizolonu, acetonid triamcynolonu), a także inne leki, np. leki sterydowe podawane ogólnoustrojowo, krople oczne zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne lub leki steroidowe, iniekcje doszklistkowe innych leków, np. anty-VEGF.
- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada w pełni populacji z proponowanego programu lekowego. W badaniu POINT poza pacjentami z ZBN części tylnej, pośredniej lub całej błony naczyniowej, brali udział pacjenci z ZBN cz. przedniej (15% wszystkich pacjentów) oraz z ZBN cz. przedniej lub pośredniej (18% wszystkich pacjentów). W badaniu HURON brali udział jedynie pacjenci z ZBN cz. tylnej lub pośredniej, nie włączono zaś pacjentów z zapaleniem całej błony naczyniowej oka.
- Lek zarejestrowano w leczeniu tylnej części błony naczyniowej, a wnioskowane jest leczenie również części pośredniej i całości błony naczyniowej oka. Nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na zajęcie procesem zapalnym części błony naczyniowej oka.
- Badanie POINT było badaniem otwartym.
- Wnioskodawca wskazał, że część danych w analizie odczytano z wykresów, a więc wiąże się z nimi niepewność co do ich dokładności.

- Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej dotyczących stosowania deksametazonu w postaci implantu podawanego doszkliskowo (DEX) w analizowanej populacji.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii. Czas trwania badań jest stosunkowo krótki (24 tyg. lub 26 tyg.). Ogranicza to możliwość oceny profilu bezpieczeństwa pod kątem zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjentów po dłuższym czasie, np. rozwój zaćmy, progresja zaćmy, rozwój jaskry, a także nawroty obrzęku płamki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) w porównaniu z acetonidem triamcynolonu podawanym w iniekcji doszkliskowej w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*) w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty: leków, przepisania i podania, kwalifikacji, diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie DEX w miejsce ITA z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł:

- [redacted] w wariancie z RSS,
[redacted] w wariancie bez RSS.

Wnioskodawca oszacował wartość ceny zbytu netto leku Ozurdex dla porównania DEX vs ITA, przy której koszty terapii DEX i ITA zrównują się, na [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (28 scenariuszy).

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej:

- Wnioskodawca wybrał komparator na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, który jako polską praktykę kliniczną wskazał jedynie doszkliskowe podawanie acetonidu triamcynolonu. Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, komparator może stanowić również, m.in. okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów (metyloprednizolonu lub acetonidu triamcynolonu) czy doszkliskowy implant fluocynolonu.
- Wobec braku porównania leku Ozurdex z innymi komparatorami nie jest możliwe określenie, czy technologie te mają zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo, a więc czy analiza minimalizacji kosztów została zastosowana prawidłowo.
- Pod koniec przyjętego przez wnioskodawcę trzyletniego horyzontu czasowego 3% lub 4% kontynuuje terapię w analizie podstawowej, odpowiednio deksametazonem lub acetonidem triamcynolonu. Wydaje się więc, że horyzont czasowy powinien być dłuższy, ponieważ dopiero po 4 latach wszyscy pacjenci przerywają terapię.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz 463 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku brakiem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego (Ozurdex) nad technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania deksametazonu jest nie wyższy niż koszt stosowania acetonidu triamcynolonu, wynosi [redacted].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Uwzględniając propozycję instrumentu podziału ryzyka, objęcie refundacją produktu Ozurdex w programie lekowym, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w roku kolejnym. Kwota refundacji produktu leczniczego wynosi odpowiednio ok. [redacted]

W wariantcie bez RSS wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego o ok [redacted] oraz ok. [redacted]

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet nie dochodzi do odwrócenia wyniku inkrementalnego ze [redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- Wnioskodawca nie przeprowadził badania wśród praktyków klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka. Dlatego założenia o stanie refundacji leków, liczebności populacji z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz przyszłych udziałach leku Ozurdex w analizowanym rynku leków nie odpowiadają w pełni rzeczywistej polskiej praktyce klinicznej.
- Analiza danych pochodzących bezpośrednio z systemu opieki zdrowotnej wskazuje, że podejście terapeutyczne w analizowanej populacji jest niejednorodne i zróżnicowane. Może to wynikać z indywidualnego podejścia uwzględniającego stan zdrowia pacjentów i choroby współistniejące oraz doświadczenia praktyków klinicznych i ośrodków okulistycznych.
- Liczebność populacji pacjentów została określona na podstawie wskaźników epidemiologicznych pochodzących z literatury zagranicznej (głównie dotyczących populacji amerykańskiej). Na podstawie analizy danych zebranych przez Agencję, prognozowana populacja z zapaleniem błony naczyniowej oka, w której iniekcje będą terapią z wyboru, przyjmuje inną wartość. Założenie to wpływa na niepewność oszacowań.
- W analizie zastosowano dużą liczbę parametrów ograniczających populację, co wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań. Ponadto w dokumentacji wnioskodawcy nie zidentyfikowano również próby pozyskania danych do analizy wskazania na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.
- Założenie Wnioskodawcy, iż jedyną dostępną terapią steroidową podawaną do oka jest triamcynolon w formie iniekcji do ciała szklistego jest nieprawidłowe. Nie uwzględniono oszacowania kosztów ponoszonych z tytułu refundacji innych technologii medycznych finansowanych u pacjentów z populacji docelowej.
- Koszty podania triamcynolonu wykorzystane w modelu wnioskodawcy mają inną wartość niż pochodzące z bazy danych sprawozdawczych NFZ. Nie uwzględniono możliwości podania deksametazonu w ramach produktów jednostkowych, rozumianych jako JGP.
- Zmianę udziałów przyjęto jedynie wobec triamcynolonu podawanego w iniekcji wyłącznie do ciała szklistego oka.

- Założenia Wnioskodawcy dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne ze wskazywanym poziomem sprzedaży. Oszacowano, że w pierwszym roku analizy prawdopodobnie zostaną wykorzystane ok. [REDAKTOWANE] leku, a w roku kolejnym ok. [REDAKTOWANE]. Deklaracja Wnioskodawcy zgodnie z wnioskiem wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE].

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni zwrócili uwagę na możliwość modyfikacji kryteriów kwalifikacji pacjentów wraz z zakresem niezbędnych badań.

Jeden z ekspertów zwraca uwagę na parametr właściwy do monitorowania skuteczności leczenia pacjentów w programie (badanie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, ocena grubości siatkówki w obrębie plamki oraz ocena przymglenia ciała szklistego i obecności komórek zapalnych w komorze przedniej oka). Ponadto wskazuje, że w publikacjach stosowano formularze oceny jakości życia (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)).

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej, obrazu klinicznego analizowanej jednostki chorobowej oraz mechanizmów działania, zdaniem Agencji, zasadnym byłoby utworzenie jednego, wspólnego programu leczenia obrzęku plamki żółtej w przebiegu różnych jednostek chorobowych.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które mają pokryć szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Ozurdex w programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Jeśli powyższa propozycja zostałaaby zrealizowana, płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić co najmniej [REDAKTOWANE] w analizowanym horyzoncie czasowym, co powinno zabezpieczyć dodatkowe wydatki płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO 2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017)

- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów) oraz Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne) (DOG BAD 2014 oraz DOG BAD 2015)
- Belgian Retina Society (BRS 2020)

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2018 r. dotyczące leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej wskazują na konieczność zindywidualizowanego podejścia do terapii ze względu m.in. na: różnice występujące w zakresie lokalizacji zapalenia, towarzyszących manifestacji ogólnoustrojowych choroby autoimmunologicznej, współistnienie innych chorób ogólnoustrojowych. Standardem postępowania jest leczenie ogólnoustrojowe. Lekami pierwszego wyboru są sterydy, a rodzaj leku, dawkowanie oraz droga podania zależą od lokalizacji, stopnia nasilenia zapalenia i stanu pacjenta. Jako preferowane leki wskazano prednizon oraz metyloprednizolon. Drugą linię terapeutyczną stanowią leki immunosupresyjne i immunomodulujące (m.in. metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, takrolimus), zaś kolejną – leki biologiczne.

PTO 2018 wyodrębniło wytyczne leczenia zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, wskazując w terapii pierwszego wyboru sterydy w iniekcjach okołogałkowych:

- metyloprednizolon 40mg nie częściej niż co 1 miesiąc;
- triamcynolon 40mg nie częściej niż co 3 miesiące;
- krople do oczu zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W leczeniu powikłań objawiających się torbielowatym obrzękiem płamki wskazano m.in. iniekcje okołogałkowe steroidów, iniekcje triamcynolonu do komory ciała szklanego oraz implanty deksametazonu do komory ciała szklanego.

Wytyczne wskazują również szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia zapalenia błony naczyniowej w nieinfekcyjnych chorobach układowych. Implant zawierający deksametazon podawany doszkliskowo jest zalecanym leczeniem miejscowym w ciężkich przypadkach zapalenia błony naczyniowej w stwardnieniu rozsianym (obok triamcynolonu podawanego doszkliskowego), w lżejszych przypadkach wskazano triamcynolon podawany okołogałkowo. Triamcynolon podawany okołogałkowo został wskazany jako leczenie miejscowe zapalenia błony naczyniowej w przebiegu następujących chorób: sarkoidoza, zespół oszronionych gałęzi (pierwotne zapalenie naczyń siatkówki), rzadkie idiopatyczne zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej: zespoły białych punktów Retiochoroidopatia typu birdshot, ostra tylna plackowata epiteliopatia barwnikowa, wielogniskowe zapalenie siatkówki i naczyńki z zapaleniem całej błony naczyniowej, choroidopatia pełzająca, zapalenie współczulne, Zespół Vogta-Koyanagi-Harady.

Wytyczne NICE 2017 zalecają zastosowanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej w tylnym odcinku oka u dorosłych z aktywną postacią choroby (obecność stanu zapalnego), gdy nastąpiło pogorszenie widzenia i ryzyko ślepoty.

Niemieckie wytyczne dotyczące doszkliskowego leczenia obrzęku płamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej zalecają:

- leczenie z wykorzystaniem implantu z deksametazonem - po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (terapii acetazolamidem podawanym ogólnoustrojowo oraz okołogałkowej iniekcji triamcynolonu);
- wewnątrzgałkową iniekcję triamcynolonu jako alternatywę dla implantu z deksametazonem, w przypadku afakii i uszkodzenia więzadełek rzęskowych, kiedy istnieje ryzyko przemieszczenia się implantu do komory przedniej;
- inhibitory VEGF w przypadku nadciśnienia ocznego, jaskry lub stwierdzonego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołanego steroidami, a także u młodych pacjentów bez starczowzroczności.

BRS 2020 wskazują na podawanie leków sterydowych:

- w pierwszej linii terapii w jednostronnym, zagrażającym wzrokowi nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej oka;
- jako jedną z opcji w drugiej linii (po niepowodzeniu lekiem immunosupresyjnym) w obustronnym zapaleniu błony naczyniowej niezwiązanym z przednią częścią błony naczyniowej.

Alternatywnie w drugiej linii można zmienić lek immunosupresyjny.

Doszklistkowe podawanie sterydów w uzasadnionych przypadkach może stanowić terapię pierwszej linii w obustronnym nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej (alternatywą jest leczenie ogólnoustrojowe).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2017, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2017, Scottish Medicine Consortium - SMC 2011, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2011, Haute Autorité de Santé – HAS 2012).

Szkockie SMC i walijskie AWMSG w 2011 roku wydały początkowo negatywne decyzje refundacyjne, ze względu na niespełnienie wymagań formalnych przez podmiot odpowiedzialny. Natomiast w 2017 roku SMC i AWMSG wydały pozytywne rekomendacje.

Należy mieć na uwadze, iż pozytywnie rekomendowane wskazania były zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, czyli leczenie chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ozurdex jest refundowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.05.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3910.2021.14.KKL) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663;

w ramach programu lekowego: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 71/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (dexamethasonum) w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (dexamethasonum) w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”
2. Raport nr : OT.4231.23.2022 „Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27.07.2022 r.