

Warszawa, dn. 21 lipca 2025 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Ozurdex®** (deksametazon) w ramach modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.; znak sprawy: OT.423.1.37.2025.11.MR.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 12 czerwca 2025 roku, znak OT.423.1.37.2025.11.MR w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach **modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345), AbbVie sp. z o.o., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

I. W ramach analizy klinicznej (AKL)

Uwaga 1.

W ramach analizy klinicznej (AKL) nie opisano i nie uwzględniono jako technologii opcjonalnej fotokoagulacji siatkówki, która jest wymieniana jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii za pomocą anty-VEGF [EURETINA 2019] oraz jako opcja terapeutyczna u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki [RCO 2025]. Technologia ta jest również wskazywana jako opcja terapeutyczna stosowana u pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki przez eksperta klinicznego oraz finansowana jest ze środków publicznych w Polsce.

uzasadnienie (§ 4 ust. 1 pkt 2 oraz §4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź 1.

Zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań, Analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Jedynie w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych należy przedstawić porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi.

Analitycy Agencji wskazali, że „W ramach analizy klinicznej nie opisano i nie uwzględniono jako technologii opcjonalnej fotokoagulacji siatkówki, która jest wymieniana jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii za pomocą anty-VEGF oraz jako opcja terapeutyczna u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki”.

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych EURETINA 2019 i RCO 2025, fotokoagulacja laserowa może być stosowana w leczeniu:

- powikłań:
 - neowaskularnych związanych z RVO, obejmujących: neowaskularyzację siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego wtórną do BRVO lub CRVO, a także neowaskularyzację tęczówki. Równocześnie wytyczne zaznaczają, że w przypadku pojawienia się pierwszych oznak nowych naczyń w tęczówce lub kącie przesączania należy rozpocząć terapię anty-VEGF;
 - po pojawieniu się widocznej neowaskularyzacji tęczówki w przypadku CRVO;
 - w przypadku wystąpienia jaskry neowaskularnej w niedokrwiennym CRVO;
 - w przypadku neowaskularyzacji tylnego odcinka oka po niedokrwiennym CRVO w oczach, w których nie rozwinęła się jaskra neowaskularna lub które zostały skutecznie wyleczone za pomocą fotokoagulacji panretinalnej z powodu neowaskularyzacji przedniego odcinka oka;
- szczególnej podgrupy chorych:
 - chorych z ME wtórnym do BRVO trwającym co najmniej 3 miesiące, z ostrością wzroku wynoszącą 6/12 lub mniejszą, bez znacznego krwotoku plamki żółtej i z angiogramem fluoresceinowym wykazującym perfuzję naczyń włosowatych bez obecności krwi w plamce żółtej – w praktyce klinicznej niewielu chorych kwalifikuje się do tej opcji leczenia [EURETINA 2019, RCO 2025].

Równocześnie od czasu odkrycia korzystnego wpływu terapii kortykosteroidowej i anty-VEGF podawanej do ciała szklanego, fotokoagulacja siatkowa plamki żółtej nie jest już uważana za metodę z wyboru w leczeniu obrzęku plamki żółtej w BRVO [Hayreh 2021]. Jest to spójne z informacjami zawartymi w hiszpańskich wytycznych SERV 2025, w których wskazano, że fotokoagulacja nie jest zalecana w przypadkach ME wtórnego do CRVO, natomiast w przypadku BRVO jest rzadko stosowaną

techniką, którą stosuje się gdy obrzęk utrzymuje się po kilku zabiegach z użyciem anty-VEGF/kortykosteroidów [SERV 2025].

Warto zauważyć, że zgodnie z wytycznymi, chorzy z poważną utratą wzroku (widzenie poniżej 6/60) oraz osoby, u których objawy występują od ponad 1 roku, prawdopodobnie nie odniosą korzyści z leczenia fotokoagulacją. Ponadto terapia laserowa jest zazwyczaj opóźniana o 3-6 miesięcy od wystąpienia BRVO, aby umożliwić spontaniczną poprawę i zmniejszenie krwotoku do plamki żółtej, co pozwoli na odpowiednie leczenie. Może to dodatkowo pogorszyć potencjał wzrokowy w oczach z utrzymującym się ME. Dodatkowo nie ma dowodów sugerujących jakiegokolwiek korzyści wynikające z połączenia laseroterapii siatkowej plamki żółtej lub fotokoagulacji panretinalnej z doszkliskowym podaniem leków anty-VEGF lub steroidów w przypadku ME wtórnego do CRVO [RCO 2025].

Również *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®* nie wskazuje możliwości leczenia skojarzonego w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując leczenie fotokoagulacją laserową jest opcją terapeutyczną dla szczególnej podgrupy chorych oraz w przypadku leczenia powikłań, a nie samego ME wtórnego do RVO. Zgodnie z proponowanymi zapisami PL, fotokoagulację laserową siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie (a nie jako terapię alternatywną). W związku z tym nie stanowi ona terapii alternatywnej i nie jest komparatorem dla analizowanej interwencji podobnie jak nie była dla BEW zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie *AOTMiT 2024* [AOTMiT 2024].

Uwaga 2.

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b. W AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono prac:

- McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):835-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.010. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17397923;
- Carnevali A, Bacherini D, Metrangolo C, Chiosi F, Viggiano P, Astarita C, Gallinaro V, Bonfiglio VME. Long term efficacy and safety profile of dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusions: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Nov 29;11:1454591. doi: 10.3389/fmed.2024.1454591. PMID: 39678032; PMCID: PMC11641122;
- Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Oct 25;8(10):e78538. doi: 10.1371/journal.pone.0078538. PMID: 24205253; PMCID: PMC3808377;
- Cornish EE, Zagora SL, Spooner K, Fraser-Bell S. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023 May-Jun;51(4):313-338. doi: 10.1111/ceo.14225. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37060158;

- Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, Nguyen V, Hunt A, Barthelmes D, Gillies MC, Mehta H. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2020 Oct;34(10):1770-1796. doi: 10.1038/s41433-020-0861-9. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32313172; PMCID: PMC7608462;
- Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 9;2015(9):CD007324. doi: 10.1002/14651858.CD007324.pub3. PMID: 26352007; PMCID: PMC4733851;
- Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Jun 5;5(6):e007527. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007527. PMID: 26048209; PMCID: PMC4458587.

uzasadnienie (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Odpowiedź 2.

Analizę kliniczną uzupełniono o opracowania wtórne zgodnie z informacjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Badanie	Komentarz
<i>Carnevali 2024</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Rozdział 3.7.1. oraz 12.6.)
<i>Cornish 2023</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Rozdział 3.7.1. oraz 12.6.)
<i>Ang 2020</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
<i>Gewaily 2015</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
<i>Regnier 2015</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
<i>Pielen 2013</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
<i>McIntosh 2007</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.

Uwaga 3.

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku w zakresie kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu (charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania). Należy dostosować kryteria włączenia i wykluczenia badań do zapisów uzgodnionego programu lekowego, w szczególności do warunków zamiany leczenia iniekcjami bewacyzumabem na terapię za pomocą implantu z deksametazonem.

uzasadnienie (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia zawarte w Analizie problemu decyzyjnego oraz Analizie klinicznej zostały dostosowane. Analizy zostały uzupełnione zgodnie z zaktualizowanymi kryteriami.

Uwaga 4.

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z charakterystyką wnioskowanej technologii. W ramach opisu interwencji nie uwzględniono możliwości jednoczesnego stosowania fotokoagulacji. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Fotokoagulację siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie”.

uzasadnienie (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź 4.

Zgodnie z proponowanymi zapisami PL, fotokoagulację laserową siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie, a więc zgodnie z dostępnymi zaleceniami głównie w leczeniu powikłań RVO.

Kryteria włączenia i wykluczenia zawarte w Analizie problemu decyzyjnego oraz Analizie klinicznej zostały dostosowane. Analizy zostały uzupełnione zgodnie z zaktualizowanymi kryteriami.

Uwaga 5.

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4. Do AKL Wnioskodawcy nie włączono pracy:

- Eissa M, Kalogeropoulos D, Evans W, Arora R, Lotery AJ. Efficacy of Ozurdex implants as second line therapy for non-responders to anti-VEGF in retinal vein occlusion-associated macular edema: a retrospective cohort study. *Ir J Med Sci.* 2025 Apr;194(2):745-750. doi: 10.1007/s11845-025 03881-z. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39853533; PMCID: PMC12031803.

Ponadto należy wskazać, iż z AKL Wnioskodawcy wykluczono szereg prac ze względu na fakt, iż „W badaniu ponowne leczenie DEX stosowano w odstępach krótszych (tj. częściej niż co 6 mies.) niż zalecane w ChPL Ozurdex®”. Należy wskazać, że zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego: „Schemat dawkowania deksametazonu w postaci implantu po zmianie leczenia ustala lekarz prowadzący. Podanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego może być powtórzone najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku”. Tym samym do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy należy włączyć prace spełniające powyższe kryterium.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź 5.

Analizę kliniczną uzupełniono o dane z badań pierwotnych, w których ponowne podanie DEX nastąpiło najwcześniej po 4 miesiącach, zgodnie z informacjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Badanie	Komentarz
<i>Eissa 2025</i>	Do publikacji włączono łącznie 16 gątek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”. Odstąpiono od dodania publikacji w Analizie klinicznej.
<i>Augustin 2014</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Battaglia Parodi 2015</i>	Do publikacji włączono łącznie 16 gątek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”. Odstąpiono od dodania publikacji w Analizie klinicznej.
<i>Battaglia Parodi 2017</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Bezatis 2013</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Blanc 2018</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Coscas 2014</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Maggio 2014</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Merkoudis 2013</i>	Do publikacji włączono łącznie 11 gątek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”. Odstąpiono od dodania publikacji w Analizie klinicznej.
<i>Nicula 2020</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Niro 2018</i>	Do publikacji włączono łącznie 15 gątek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”. Odstąpiono od dodania publikacji w Analizie klinicznej.
<i>Parodi 2015</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Parravano 2014</i>	Do publikacji włączono łącznie 16 gątek ocznych. Badanie nie spełnia kryterium PICOS: „Badania, w których udział brało co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych”. Odstąpiono od dodania publikacji w Analizie klinicznej.
<i>Pommier 2016</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Simsek 2018</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)
<i>Vural 2019</i>	Analizę kliniczną uzupełniono o informacje z publikacji (Załącznik 12.4.)

Analizę kliniczną uzupełniono o opracowania wtórne zgodnie z informacjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Badanie	Komentarz
<i>Xiaodong 2022</i>	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.

Badanie	Komentarz
Gao 2019	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
Ji 2019	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.
Wei 2019	W Analizie klinicznej pierwotnie przyjęto założenie: „W celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w dokumentach opublikowanych od 2023 roku.” Publikację wylistowano w Analizie klinicznej (Rozdział 3.7.1.), jednakże odstąpiono od jej szczegółowego opisu.

Uwaga 6.

Agencja wskazuje konieczność zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej. Powyższe dotyczy wyników prawie wszystkich badań włączanych do AKL Wnioskodawcy.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Dodatkowo Agencja pragnie podkreślić, iż o ile jest to możliwe, należy przedstawić porównanie dot. interwencji i komparatora dla zmiany wartości danego parametru od wartości wyjściowej, co w istotny sposób podniesie wartość informatywną przedłożonej analizy klinicznej.

Odpowiedź 6.

Analizę kliniczną uzupełniono zgodnie z uwagami.

III. W ramach analizy ekonomicznej:

Uwaga 7.

W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono scenariusza analizy wrażliwości, w którym wykorzystano by wartości częstotliwości podań doszkliskowych porównywanych technologii bez zaokrągleń.

uzasadnienie (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź 7.

Uwaga została uwzględniona. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] (2 podania na rok dla DEX oraz 3 podania na rok dla ITA) w analizowanym horyzoncie analizy.

Uwaga 8.

W analizie problemu decyzyjnego podano, iż „Zgodnie z BIA Ozurdex® obecnie (dane z 24.04.2025 r.) [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

uzasadnienie (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź 8.

Uwaga została uwzględniona. [REDACTED]

[REDACTED] Doprecyzowano opis dotyczący udziałów, który nie zawierał tej informacji.

Uwaga dodatkowa

W BIA Wnioskodawcy podano, iż: „Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy komparatora (acetonid triamcynolonu) nie może zostać uznane za satysfakcjonujące z uwagi na krótkotrwałe działanie. Stosowanie deksametazonu ma na celu poprawę komfortu życia chorych, czego dowodzą wyniki Analizy klinicznej. Wykazano, iż implant DEX jest skuteczny w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki, a łatwość podania i korzystny profil ryzyka uzasadnia wybór tej terapii u chorych ze wskazaniem określonym we wniosku”. W przypadku posiadania przez Wnioskodawcę dowodów wskazujących na przewagę produktu leczniczego Ozurdex nad przyjętym komparatorem, dane takie należy przedstawić w ramach AKL i w następstwie przedłożyć analizę użyteczności kosztów w ramach analizy ekonomicznej.

Odpowiedź:

Uwaga została uwzględniona. Zmodyfikowano opis zaprezentowany w BIA Wnioskodawcy.