



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Ozurdex (deksametazon)
w ramach modułu C programu lekowego B.70.
„Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.37.2025

Data ukończenia: 8 sierpnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Sp. z o.o..

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907). **Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AST	Aminotransferazy asparaginianowej
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BEW	Bewacyzumab
BRVO	niedrożność gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. <i>branch retinal vein occlusion</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CME	Torbielowaty obrzęk plamki (ang. <i>cystoid macular edema</i>)
CMT	Centralna grubość plamki (ang. <i>central macular thickness</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
CRVO	niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. <i>central retinal vein occlusion</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DEX	Deksametazon
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European public assessment report
ETDRS	Badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ang. <i>early treatment diabetic retinopathy study</i>)
EURD	<i>The European Union reference dates</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	Metoda oceny jakości dowodów i opracowania zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRVO	Zamknięcie naczyń żylnych obejmujących połowę siatkówki (ang. <i>half retinal vein occlusion</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)

IOP	Ciśnienie śródgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
IP	białko indukowane przez interferon (ang. <i>interferon-inducible protein</i>)
ITA	Triamcynolon podawany doszkliskowo
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IV/i.v.	Dożylne podanie leku (ang. <i>intravenous</i>)
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LoA	Poziom zgody (ang. <i>level of agreement</i>)
LoE	Poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MCP	Białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. <i>monocyte chemotactic protein</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
ME	Obrzęk plamki (ang. <i>macular edema</i>)
MERVO	Obrzęk plamki wtórny do niedrożności żył siatkówki (ang. <i>macular edema secondary to retinal vein occlusion</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	Skala klasyfikacji objawów niewydolności serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
OCT	Koherencyjna tomografia optyczna (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
OLE	Otwarta faza wydłużona
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
p.o.	Podanie doustne leku
PGIS	Patient Global Impressions of Severity
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PK	Punkt końcowy
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
RAN	Ranibizumab
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RoB2	Ang. Risk of Bias version 2

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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. 2021 poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
Rtx	Rytuksymab
RVO	Obrzęk płamki żółtej (ang. <i>retinal vein occlusion</i>)
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (ang. <i>real-world evidence</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) /średnia ekspozycja
SFCT	Podtwardówkowa grubość naczyniówki (ang. <i>subfoveal choroidal thickness</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SoC	Standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)
SOCT	Spektralna optyczna koherentna tomografia (ang. <i>spectral optic coherent tomography</i>)
SoR	Siła rekomendacji (ang. <i>strength of recommendation</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środków spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/URPLWMiPB	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 2025 r., poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (z ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	34
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	35
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	42
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	44
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	44
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	57
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3. Komentarz Agencji	64

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	69
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	69
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	69
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	71
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	84
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
10.	Kluczowe informacje i wnioski	88
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
12.	Źródła	95
13.	Załączniki	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.05.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.254.2025.10.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia

- Produkty lecznicze:
 - Ozurdex (deksametazon), implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN: 05909990796663;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.
-

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?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wnioskodawca:

AbbVie Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.05.2025 r., znak PLR.4500.254.2025.10.EBI (data wpływu do AOTMiT 15.05.2025 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 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.06.2025 r., znak OT.423.1.37.2025.11.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.07.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnej do niedrożności żył siatkówki. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
- Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnej do niedrożności żył siatkówki. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
- Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnej do niedrożności żył siatkówki. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
- Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnej do niedrożności żył siatkówki. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN*	Ozurdex (deksametazon), implant do ciała szklanego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN: 05909990796663
Kod ATC	S01BA01 (Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne)
Substancja czynna	deksametazon
Droga podania	Doszklistkowo
Dawkowanie	Ozurdex musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklanego. Dawkowanie Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX podawany doszklistkowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu (patrz punkt 4.4 w ChPL). Należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4 w ChPL).
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 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.
Wnioskowane wskazanie	W ramach modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.
Kryteria kwalifikacji	1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) obrzęk płamki wtórny do RVO zdiagnozowany w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO; 3) średnia grubość środkowego podpoła siatkówki >250 µm w badaniu OCT; 4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,05 – 0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszklistkowych; 6) brak aktywnych włókniasto-naczyniowych trąk, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 7) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii proliferacyjnej; 8) brak krwotoku do ciała szklanego wymagającego leczenia operacyjnego; 9) brak neowaskularyzacji tętnicówki; 10) brak jaskry neowaskularnej; 11) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 12) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 13) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF lub steroidoterapii, takich jak: a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), b) DRIL w obszarze poddołkowym, c) makulopatia niedokrwienna; 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL 15) brak innych przeciwwskazań do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego i wiedzę medyczną. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

	2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie BRVO i CRVO iniekcjami doszklistkowymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-VEGF, rekombinowanym białkiem fuzyjnym lub implantami doszklistkowymi z deksametazonem: a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne lub b) w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowej lub c) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.
Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w pkt. <i>Kryteria wyłączenia lub Monitorowanie skuteczności leczenia</i> .
Kryteria wyłączenia	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $\leq 0,05$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące - lub b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej; 8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji bewacyzumabu w okresie 4 miesięcy i 8 miesięcy dla implantu z deksametazonem od podania ostatniej dawki leku; 9) brak aktywności choroby lub jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia bewacyzumabem lub deksametazonem; 10) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).
Zalecane dawki na jedno podanie doszklistkowe	1) bewacyzumab – 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; 2) deksametazon – 700 µg, co odpowiada jednemu implantowi doszklistkowemu.
Zmiana leku	Zmiana leku na implant z deksametazonem w programie odbywa się za zgodą Zespołu Koordynacyjnego: 1) po 5 iniekcjach bewacyzumabu w przypadku wyeliminowania stref niedokrwienych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności opisanej w kryteriach oceny odpowiedzi na terapię w pkt. 2.1. Monitorowanie skuteczności leczenia; 2) po 11 iniekcjach bewacyzumabu w przypadku wyeliminowania stref niedokrwienych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności opisanej w kryteriach oceny odpowiedzi na terapię w pkt. 2.1. Monitorowanie skuteczności leczenia. 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.

Źródło: ChPL Ozurdex; Uzgodniony program lekowy. Pełna treść programu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2010 r. (decyzja dotyczyła ocenianego wskazania). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marca 2015 r.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Ozurdex jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z: • zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (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 plamki spowodowanym niedrożnością gałęzi 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	• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka 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 aktualnymi informacjami dla pacjenta. Pakiet informacji dla pacjenta powinien być dostarczony w postaci broszury informacyjnej dla pacjenta oraz płyty CD audio zawierających następujące kluczowe elementy: • Ulotkę informacyjną dla pacjenta • Opis procedury przygotowania do leczenia przy użyciu implantu OZURDEX • Czynności podejmowane po leczeniu przy użyciu implantu OZURDEX • Kluczowe przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pogorszenia widzenia po wstrzyknięciu leku, bólu lub dyskomfortu w oku lub jego okolicach, nasilającego się zaczerwienienia oka, wrażenia obecności mętów, obecności wydzieliny z oka • Informacje dotyczące sytuacji wymagających uzyskania pomocy medycznej w trybie nagłym.

Źródło: ChPL Ozurdex; EMA : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozurdex> [dostęp: 01.08.2025 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ozurdex był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść dokumentu
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.¹	Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uzasadnienie: Leczenie obrzęku plamki żółtej w przebiegu RVO zgodnie z konsensem europejskich ekspertów polega na implantacji doszkliskowej steroidów o długim czasie działania lub ranibizumabu. Badania kliniczne jednak nie dostarczają ścisłych i w pełni przekonujących danych o przewadze doszkliskowych steroidów v. ranibizumab. Jedyne dostępne badanie kliniczne GENEVA dotyczy całej populacji RVO (bez rozbięcia na CRVO i BRVO), okres obserwacji jest zbyt krótki, natomiast wyniki w odniesieniu do CRVO i BRVO pochodzą z niedostępnych materiałów firmy Allergan, co uniemożliwia ich weryfikację.
Rekomendacja nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa AOTM²	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z konsensem ekspertów europejskich Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011, dotyczącym leczenia obrzęku plamki żółtej w przebiegu RVO, w pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszkliskowego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu lub comiesięcznych iniekcji anty-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku, ze wskazaniem na ranibizumab, jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu. Jedyne dostępne badanie kliniczne (GENEVA) dotyczy całej populacji chorych z obrzękiem plamki żółtej wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO), bez klinicznego podziału na pacjentów z CRVO i BRVO. Zastrzeżenia też budzi zbyt krótki okres obserwacji. Wyniki badań w odniesieniu do populacji z CRVO i BRVO pochodzą z udostępnionych przez wnioskodawcę nieopublikowanych materiałów podmiotu odpowiedzialnego, co uniemożliwia ich weryfikację.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/106/SRP/U_1_3_130107_stanowisko_3_Ozurdex_deksametazon.pdf [dostęp: 01.08.2025 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/106/REK/RP_3_2013_Ozurdex.pdf [dostęp: 01.08.2025 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Ozurdex (deksametazon), implant do ciała szklatego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN: 05909990796663 - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego modułu programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1161.1, Deksametazon w postaci implantów do ciała szklatego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Ozurdex (deksametazon, DEX) o leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO). Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Ozurdex definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem nowego modułu programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H34, H35.3, H36.0)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Ozurdex o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Proponowany uproszczony schemat ścieżki terapeutycznej w programie przedstawia się następująco:

- Pacjent po 5 zastrzykach bewacyzumabu:
 - jest wyleczony i kończy leczenie,
 - wymaga kontynuacji do 11 dawek bez zmiany leku,
 - wymaga kontynuacji ze zmianą leku na deksametazon – maksymalnie 3 dawki.
- Pacjent po 11 zastrzykach bewacyzumabu:
 - jest wyleczony i kończy leczenie,
 - wymaga kontynuacji ze zmianą leku na deksametazon maksymalnie 3 dawki.

Pacjent po 3 dawkach deksametazonu – kończy leczenie w programie.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Ozurdex jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Ozurdex w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Klasyfikacja ICD-10: H34 - Zamknięcie naczyń siatkówki³

H34.0 - Przejściowe zamknięcie tętnicy siatkówki

H34.1 - Zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki

H34.2 - Inne przyczyny zamknięcia naczyń tętniczych siatkówki (Płytko miażdżycowa Hollenhorsta, Siatkówki: zamknięcie tętnicy, gałęzi, częściowe, mikrozator),

H34.8 - Inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki (Zamknięcie naczynia żylnego siatkówki: pnia, początkowe, częściowe, rozgałęzień)

H34.9 - Zamknięcie naczyń siatkówki, nie określone

Zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. central retinal vein occlusion – CRVO) lub jej gałęzi (ang. branch retinal vein occlusion – BRVO) zajmuje drugie, po retinopatii cukrzycowej i jej następstwach, miejsce wśród chorób siatkówki o podłożu naczyniowym prowadzących do obniżenia ostrości widzenia. Uszkodzenie siatkówki i upośledzenie widzenia zależą od stopnia zamknięcia naczynia, wielkości i lokalizacji zaopatrywanego obszaru siatkówki oraz możliwości powstania krążenia obocznego.

Częstość występowania zakrzepu żyły centralnej siatkówki u osób powyżej 40 roku życia wynosi od 0,1% do 0,4%. Ze względu na rokowanie, co do widzenia i ryzyko powikłań, wyróżnia się dwa typy zakrzepów: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Szacuje się, że w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia choroby u 75% występuje postać bez niedokrwienia, jednak u części chorych dochodzi do progresji w postać niedokrwienną w późniejszym czasie. Dotyczy to 12% - 33% chorych w ciągu 4 lat od wystąpienia zakrzepu.

Patogeneza choroby wiąże się z powstaniem zakrzepu w świetle naczynia żylnego, który powoduje jego zamknięcie, czemu towarzyszy poszerzenie i krętość naczyń żylnych, krwotoki śródsiatkówkowe, brak perfuzji włócnikowej oraz obrzęk siatkówki.

Jedną z głównych przyczyn zakrzepu żyły środkowej siatkówki jest rozwój miażdżycy i towarzyszące jej usztywnienie ściany tętnic powodujące ucisk i zwężanie światła naczyń żylnych w wyniku tego powstają zawirowania prądu krwi i zwolnienie jej przepływu, co przy postępującym uszkodzeniu śródbłonka stanowi warunki do wytworzenia się zakrzepów zamykających światło naczynia żylnego. Zakrzep może rozciągać się na układ włócnikowy, a wtórnie dochodzi w jego obszarze do zwężenia łóżyska tętniczego. Zamknięcie dopływu powoduje zastój i wzrost ciśnienia w naczyniach żylnych, spowolnienie przepływu krwi w całym miejscowym układzie naczyniowym i postępujące niedokrwienie. Spowodowane niedotlenieniem uszkodzenie śródbłonka wywołuje załamanie bariery krew-siatkówka. Przesięk osocza powoduje poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych i obrzęk siatkówki, z kolei wynaczynienie elementów komórkowych krwi wywołuje krwotoki śródsiatkówkowe. Obrzęk siatkówki oraz wzrost tkankowego ciśnienia hydrostatycznego prowadzi do dalszego zwolnienia przepływu krwi w układzie żylnym i włócnikowym – narasta mechanizm błędnego koła.

Zamknięcie naczynia żylnego poprzez powstanie przesięków stymuluje proces zapalny prowadzący do wzrostu uwalniania czynników angiogenezy, zwłaszcza czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz mediatorów zapalnych. Do głównych mediatorów zapalnych biorących udział w powyższym procesie należą interleukiny: IL-8, IL-6 i IL-1 α , cytokiny – białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. monocyte chemotactic protein – MCP), płytko- pochodny czynnik wzrostu (ang. platelet derived growth factor – PDGF) oraz białko indukowane przez interferon (ang. interferon-inducible protein – IP). Mediatorzy te zwiększają przepuszczalność komórek śródbłonka i w konsekwencji nasilają przesięki. Dodatkowo długotrwała ekspozycja komórek śródbłonka na cytokiny powoduje stres oksydacyjny i apoptozę tych komórek, co z kolei dalej nasila odczyn zapalny prowadząc w efekcie do zmian strukturalnych i funkcjonalnych, takich jak „kłębk waty”, nowotworzenie naczyń patologicznych oraz obrzęk siatkówki prowadzący do spadku ostrości widzenia.

Istotną rolę w patomechanizmie zmian wywołanych zakrzepem żyły środkowej siatkówki mają czynniki wzrostu śródbłonka naczyń VEGF. Białka te odgrywają kluczową rolę w procesie angiogenezy i zwiększonej przepuszczalności naczyń, a ich poziom w surowicy i cieple szklistym dodatnio koreluje z ciężkością obrzęku siatkówki.

Niezależnie od postaci i przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki, na skutek opisanych powyżej procesów może dojść do wystąpienia obrzęku siatkówki, prowadzącego w konsekwencji do obniżenia ostrości widzenia.

Źródła: PTO 2014 <https://pto.com.pl/wp-content/uploads/2015/12/Wytyczne-PTO-obrzek-plamki-w-CRVO-BRVO-2014.pdf> [dostęp: 01.08.2025 r.]

³ http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/3132.zamkniecie_naczyn_siatkowki [dostęp: 01.08.2025 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: H34 (zamknięcie naczyń siatkówki) wyniosła 6 130 w 2018 r., 6 242 w 2019 r., 5 031 w 2020 r., 5 441 w 2021 r., 5 689 w 2022 r. oraz 6 372 w 2023 r. Natomiast dla podkodu H34.8 Inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki obejmującym zamknięcie żyły siatkówki, liczba pacjentów wyniosła 7 w 2018 r., 9 w 2019 r., 25 w 2020 r., 27 w 2021 r., 29 2022 r. oraz 29 w 2023 r.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji (unikalne numery id) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: H34 oraz H34.8 (źródło: baza SWIAD)

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące wg ICD-10*	2014	2015	2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
H34	5 573	6 019	6 079	6 249	6 249	6 130	6 242	5 031	5 441	5 689	6 372
H34.8	1	5	5	1	1	7	9	25	27	29	29

*H34 - Zamknięcie naczyń siatkówki; H34.8 - Inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki.

Źródło: Raport OT.422.1.64.2024.

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żyły siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, zgodnie ze wskazaniami w opisie PL warunkami i kryteriami*	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki			
	Ok. 195 000	30000	20000	Na podstawie danych Royal College of Ophthalmologists RCO i piśmiennictwa zachodniego
	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki			
	Częstość RVO szacuje się na 5,2 przypadku na 1000 osób, co daje ok. 200 000 osób w Polsce. 60 % z nich rozwija obrzęk płamki co daje około 120000 pacjentów	2000	Okolo 10 % pacjentów będzie wymagało pierwszorazowego podania Ozurdexu	Ophthalmology 2010 Feb;117(2):313-9.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2021 Sep;259(9):2653-2660. doi: 10.1007/s00417-021-05146-8. Epub 2021 Mar 18. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macular edema in retinal vein occlusion
	płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki			
	Częstość RVO szacuje się na 5,2 przypadku na 1000 osób, co daje ok. 200 000 osób w Polsce. 60 % z nich rozwija obrzęk płamki co daje około 120000 Pacjentów	2000	Okolo 10 % pacjentów będzie wymagało pierwszorazowego podania Ozurdexu	Ophthalmology 2010 Feb;117(2):313-9.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2021 Sep;259(9):2653-2660. doi:10.1007/s00417-021-05146-8. Epub 2021 Mar 18. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macular edema in retinal vein occlusion

Dorośli pacjenci z obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, kwalifikujący się do zmiany leczenia z zastosowaniem implantu z deksametazonem, zgodnie ze wskazaniami w opisie PL warunkami i kryteriami*	prof. Dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego			
	Całkowite szacunkowe rozpowszechnienie dowolnego RVO, BRVO i CRVO w grupie wiekowej 30—89 lat wynosi odpowiednio 0,77%, 0,64% i w Polsce (na bazie populacji Łodzi) zakrzep żyły siatkówki w 5,9%. Estymowane występowanie RVO w populacji Polski 0,5% tj 190 tys.	Wzrastająca Brak danych	30 %	<i>**Incidence of Retinal Vein Occlusion and Its Association With Mortality: Results from the Gutenberg Health Study; A M Voigt, H Elbas, EWBöhm & co., Ophthalmology 17 February 2025</i> <i>***The burden of disease of retinal vein occlusion National Institutes of Health (NIH) I (.gov) https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/PMCID/pmcid/6911111/ • 2011 •</i> <i>****The prevalence and pattern of retinal diseases in a sample population of older adults in the City of Lodz, Poland. Michał S. Nowak, Janusz Smigielski, Piotr Jurowski</i> <i>Klin Oczna 2017 119,</i>
	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki			
	---	---	200 – 1600 (średnio 1000)	Na podstawie rekomendacji i szacunków RCO (2022)
	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki			
	---	---	Okolo 20-30 % pacjentów z ME-RVO może wymagać leczenia steroidami, czyli okolo 30 000.	<i>1. Intravitreal Dexamethasone Implant Switch after Anti-VEGF Treatment in Patients Affected by Retinal Vein Occlusion: A Review of the Literature. Vitiello L, Lixi F, Coppola A, Abbinante G, Gagliardi V, Salerno G, De Pascale I, Pellegrino A, Giannaccare G. J Clin Med. 2024 Aug 23;13(17):5006. doi: 10.3390/jcm13175006.</i> <i>2. 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. Eissa M, Kalogeropoulos D, Evans W, Arora R, Lotery AJ. Ir J Med Sci. 2025 Apr;194(2):745-750. doi: 10.1007/s11845-025-03881-z. Epub 2025 Jan 24</i>
	płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Pełniona funkcja Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki			
	---	---	Okolo 20-30 % pacjentów z MERVO może wymagać leczenia steroidami, czyli okolo 30 000.	<i>1. Intravitreal Dexamethasone Implant Switch after Anti-VEGF Treatment in by Retinal Vein Occlusion: A Review of the Literature. Vitiello L, Lixi F, Coppola A, Abbinante G, Gagliardi V, Salerno G, De Pascale I, Pellegrino A, Giannaccare G. J Clin Med. 2024 Aug 23;13(17):5006. doi:10.3390/jcm13175006.</i> <i>2. Efficacy of Ozurdex implants as second-line therapy for nonresponders to anti-VEGF in retinal vein occlusion-associated macular edema: a retrospective cohort study. Eissa M, Kalogeropoulos D, Evans W, Arora R, Lotery AJ. Ir J Med Sci. 2025 Apr;194(2):745-750. doi:10.1007/s11845-025-03881-z. Epub 2025 Jan 24</i>
	prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego			
	Estymowana częstość występowania obrzęku plamki w RVO tj w okolo 52% 86% Tj. 98 800 do 115 tys. pacjentów	Wzrastająca Brak danych	10%	<i>Topographic patterns of retinal edema in eyes with branch retinal vein occlusion and their association with macular edema recurrence</i> <i>Hae Min Park, Young Hwan Kim, Byung Ro Lee & Seong Joon Ahn nature.com/scientificreports</i>

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.08.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie informacji dotyczących wytycznych klinicznych w zakresie leczenia RVO.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://pto.com.pl>),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>),
- The European Society of Retina Specialists (<https://www.euretina.org>),
- The Royal College of Ophthalmologists (<https://www.rcophth.ac.uk>),
- American Academy of Ophthalmology (<https://www.aao.org/>),
- Baza Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Odnaleziono cztery opracowania rekomendacji klinicznych (opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat), tj. dokumenty: RCO 2025, EURETINA 2019, AAO 2025, AAO 2025a, odnoszących się w szczególności do leczenia CRVO i BRVO po niepowodzeniu użycia anti-VEGF (w tym bewacyzumabu).

Standardem terapeutycznym w przypadku obrzęku płamki wtórnego do CRVO i BRVO są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF (tj. afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu). Wytyczne wskazują na skuteczność leków anti-VEGF w przypadku obrzęku płamki wynikającej z RVO, bez potwierdzenia przewagi pomiędzy konkretnymi lekami anti-VEGF, równocześnie podkreślając konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta.

W drugim rzucie jako opcje terapeutyczne wymienia się doszkliskowe podanie deksametazonu i triamcynolonu. U wybranych pacjentów z BRVO opcją terapeutyczną jest także laseroterapia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
AAO 2025 AAO 2025a (USA)	<u>Postępowanie w przypadku CRVO</u>
	<u>Laseroterapia:</u> • Nie zaleca się laserowej korekcji siatkówki płamki, ponieważ może ona angiograficznie zmniejszyć przeciek płamki, ale nie wpływa korzystnie na ostrość wzroku. CVOS nie wykazał korzyści w zakresie ostrości wzroku u pacjentów starszych, chociaż zaobserwowano tendencję do poprawy ostrości wzroku u młodszych pacjentów.
	<u>Kortykosteroidy:</u> • (...) doszkliskowo podawany triamcynolon w dawce 1 mg wydaje się być skuteczny w leczeniu obrzęku płamki i bezpieczniejszy niż dawka 4 mg. • Doszkliskowe wstrzyknięcie deksametazonu jest obecnie zatwierdzone przez FDA do leczenia obrzęku płamki żółtej spowodowanego niedrożnością żyły siatkówki.
	<u>Terapia lekami anti-VEGF:</u> • Doszkliskowe podanie ranibizumabu 0,5 mg, afliberceptu i faricimabu jest obecnie zatwierdzone przez FDA do leczenia obrzęku płamki żółtej spowodowanego żyłą siatkówki.
	<u>Postępowanie w przypadku BRVO</u>
	<u>Laseroterapia:</u> • Fotokoagulację można rozważyć u pacjentów z obrzękiem płamki perfundowanej (ang. perfused macular edema) i ostrością wzroku (VA) $\leq 20/40$ bez poprawy ostrości wzroku przez co najmniej 3 miesiące.
	<u>Kortykosteroidy:</u> • (...) doszkliskowo podawany triamcynolon nie jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w obrzęku płamki spowodowanym BRVO. Jest on stosowany jako leczenie wspomagające laseroterapię lub leki anti-VEGF albo jako lek drugiego rzutu. • Ozurdex, implant deksametazonu, był oceniany w badaniu GENEVA pod kątem obrzęku płamki w CRVO i BRVO. Implant jest wstrzykiwany za pomocą specjalnego wstrzykiwacza o średnicy 22 G i stopniowo uwalnia deksametazon przez kilka miesięcy (1-3 miesiące), osiągając szczytową odpowiedź po 60 dniach. Badanie wykazało, że w grupie z implantem Ozurdex odsetek pacjentów, którzy zyskali ≥ 15 liter w okresie 90 dni, był wyższy w porównaniu z grupą pozorowaną, a także niższy odsetek pacjentów, którzy stracili ≥ 15 liter. Jednak badanie jest ograniczone przez zastosowanie leczenia pozorowanego zamiast laserowego w grupie kontrolnej, szczególnie w przypadku oczu z BRVO, w których wykazano korzyści z laseroterapii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<u>Terapia lekami anti-VEGF:</u> • U pacjentów z BRVO niedokrwienie siatkówki powoduje zwiększone wydzielanie VEGF, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń i ich rozszerzenia. Dostępnych jest kilka leków anti-VEGF do leczenia obrzęku plamki żółtej spowodowanego BRVO, w tym ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin), aflibercept (Eylea) i faricimab (Vabysmo).
RCO 2025 (Wielka Brytania)	<u>Postępowanie okulistyczne w przypadku CRVO</u> <u>Zmiana leków:</u> • Jeśli lek anti-VEGF zostanie przerwany z powodu braku skuteczności, nie ma randomizowanych badań kontrolowanych, które dostarczyłyby dowodów na skuteczność zmiany na inny lek anti-VEGF. Biorąc jednak pod uwagę nasze doświadczenie w zmianie leków anti-VEGF w neowaskularnym zwyrodnieniu plamki żółtej związanym z wiekiem, warto rozważyć zmianę na inny lek anti-VEGF i podawać kolejne comiesięczne iniekcje przez 3 miesiące w celu oceny skuteczności zmiany. W badaniu SCORE2 zaobserwowano korzystną poprawę widzenia po zmianie z bewacyzumabu na aflibercept u pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie. • Istnieje uzasadnione uzasadnienie zmiany z Ozurdexu na lek anti-VEGF i odwrotnie, ponieważ odmienny mechanizm działania tych leków może pomóc w ustąpieniu obrzęku plamki. Jednak długoterminowe wyniki leczenia sekwencyjnego lub skojarzonego lekami anti-VEGF i steroidami pozostają niejasne. <u>Postępowanie okulistyczne w przypadku BRVO</u> <u>Leczenie:</u> • W przypadku BRVO z obrzękiem w centrum (ang. centre involving oedema) należy rozpocząć terapię doszkliskową, wstrzyknięcia leków anti-VEGF lub doszkliskowych iniekcji deksametazonu. Wybór leczenia będzie zależał od lekarza i pacjenta, z uwzględnieniem częstotliwości zabiegów, ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i powstania zaćmy. W przypadku BRVO plamkowego bez obrzęku można wykonać powtórne badanie OCT. W przypadku BRVO niezwiązanego z plamką, kontrola może być konieczna lub nie, w zależności od stopnia niedokrwienia. Laseroterapia typu grid jest opcją, ale wyniki leczenia prawdopodobnie nie będą tak dobre, jak w przypadku leczenia doszkliskowego. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i> <i>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: Brak informacji</i>
EURETINA 2019 (Europa)	<u>Postępowanie terapeutyczne w przypadku obrzęku plamki wynikającym z RVO</u> <u>Laseroterapia:</u> • Fotokoagulacja panretinalna (ang. panretinal photocoagulation, PRP) to standard leczenia powikłań neowaskularnych związanych z RVO. Należą do nich neowaskularyzacja siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego wtórna do BRVO lub CRVO, a także neowaskularyzacja tęczówki. Można odstąpić od leczenia laserowego u pacjentów z rozległym niedokrwieniem siatkówki, którzy wymagają ścisłej obserwacji do czasu wykrycia neowaskularyzacji. W przeciwnym razie należy rozważyć profilaktyczną fotokoagulację laserową. Wykazano, że laseroterapia obrzęku plamki żółtej wtórnego do BRVO jest skuteczna w poprawie widzenia, ale biorąc pod uwagę dostępność terapii anti-VEGF, ogniskową fotokoagulację laserową należy rozważać jedynie jako leczenie drugiego rzutu. <u>Terapia lekami anti-VEGF:</u> • Ranibizumab Kilka randomizowanych badań dowiodło skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w obrzęku plamki wtórnej do RVO. Zindywidualizowany schemat dawkowania 0,5 mg ranibizumabu, oparty na kryteriach stabilizacji VA, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL, zapewnia anatomiczną i funkcjonalną poprawę zarówno w BRVO, jak i CRVO z wyraźną wyższą końcową VA uzyskaną w BRVO. Co więcej, dane dotyczące pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby sugerują konieczność szybkiego leczenia doszkliskowego, czego dowodzą również gorsze wyniki u pacjentów po pierwszej terapii laserem. Kolejne comiesięczne iniekcje muszą być kontynuowane aż do osiągnięcia stabilności VA. Dane długoterminowe potwierdzają miesięczny okres obserwacji przez co najmniej 1 rok, z późniejszym przedłużeniem w przypadku funkcjonalnej i/lub anatomicznej stabilności, zmniejszając obciążenie związane z leczeniem przy jednoczesnym utrzymywaniu stabilności funkcjonalnej. W rzeczywistości udowodniono, że chociaż comiesięczne wstrzyknięcia ranibizumabu hamują działanie VEGF u większości pacjentów to nie eliminują one produkcji VEGF, na co wskazuje zmniejszenie korzyści wizualnych i anatomicznych w punktach przerwania iniekcji. Przypadki późnych nawrotów w badaniu RETAIN potwierdziły znaczenie długoterminowej obserwacji, szczególnie u pacjentów z CRVO. Obserwacja w pierwszym roku ma istotne znaczenia dla umożliwienia zindywidualizowanego leczenia pacjentów gorzej reagujących na leczenie oraz u pacjentów podatnych na utrzymywanie i nawrót obrzęku. • Aflibercept Doszkliskowy aflibercept okazał się skuteczny w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do RVO. Wczesne leczenie jest ważne dla uzyskania optymalnych wyników. Po ustalonych początkowych comiesięcznych wstrzyknięciach można w dużej mierze otrzymać poprawę widzenia, w tym schematach z wydłużonymi przerwami między zabiegami. Schemat PRN w badaniach COPERNICUS i GALILEO wykazał trwałą skuteczność po 1 roku u pacjentów z CRVO. W badaniu VIBRANT wykazano, że przejście na leczenie co dwa miesiące u pacjentów z BRVO, że zachowuje ono wyniki wizualne, zmniejszając obciążenie związane z leczeniem

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Bewacyzumab Bewacyzumab okazał się skutecznie zmniejszać grubość płamki w badaniach typu non-inferiority i poprawiał VA u pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym RVO, stosując zarówno schematy miesięczne, jak i PRN (w razie potrzeby, łac. Pro re nata). Uzyskano bardzo wysoki wzrost liczby widzianych liter ETDRS po pierwszej iniekcji w porównaniu z AMD (zwyrodnienie płamki żółtej związanej z wiekiem, ang. age-related macular degeneration) i DME (obrzęk płamki żółtej związanej z cukrzycą, ang. diabetic macular edema). Brak przewagi bewacyzumabu nad ranibizumabem w CRVO stwierdzono w badaniu SCORE2 z miesięcznym pomimo mniejszej redukcji CRT (grubość centralnej siatkówki, ang. central retinal thickness) w grupie bewacyzumabu niż w grupie ranibizumabu; dłuższa obserwacja z ewentualnym przejściem na PRN może potwierdzić ten wynik. Duży zakres wyników BCVA u pacjentów z BRVO w badaniu MARVEL nie osiągnął granicy non-inferiority, ale schemat leczenia był inny niż w badaniu SCORE2, a populacja była mniejsza. Schemat PRN z oceną co dwa miesiące po pierwszych 6 miesiącach badania MARVEL mógł zmniejszać obciążenie leczeniem, ale ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów i krótką obserwację, konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych danych. Analiza post-hoc badania SCORE2 potwierdziła wcześniejsze dane uzyskane z innymi lekami anti-VEGF, wykazując lepsze wyniki wizualne w przypadku obrzęku płamki o krótszym czasie trwania, młodszych pacjentów i niższej BCVA na początku badania, bez statystycznej istotnej różnicy między grupami leczonymi różnymi lekami. Potwierdza to konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. (...) <u>Kortykosteroidy:</u> - Na podstawie dostępnych dotychczas danych widać wyraźnie, że kortykosteroidy odgrywają ważną rolę w arsenale leków stosowanych w leczeniu pacjentów z RVO, ale głównie na poziomie leków drugiego wyboru. W związku z tym, przejście na kortykosteroid u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, którzy byli już leczeni preparatami anti-VEGF (po 3–6 iniekcjach, w zależności od indywidualnej odpowiedzi każdego pacjenta) jest uzasadnione. - Sterydy mogą być rozważane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z niedawno przebyłym poważnym incydentem sercowo-naczyniowym, ponieważ pacjenci ci musieli zostać wykluczeni ze wszystkich głównych badań klinicznych z zastosowaniem leków anti-VEGF i w związku z tym nie mogli otrzymywać leków anti-VEGF w ramach terapii pierwszego rzutu. - Inną grupą pacjentów, u których kortykosteroidy mogą być rozważane jako terapia pierwszego rzutu, są osoby, które nie chcą zgłaszać się na comiesięczne iniekcje (i/lub monitorowanie) w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Jednak ciśnienie wewnątrzgałkowe tych pacjentów nadal wymaga monitorowania co 2 do 8 tygodni po iniekcji, tak jak u każdego pacjenta, u którego wszczepiono Ozurdex. Pierwsze cykle po implantacji wymagają ścisłego monitorowania co 2 tygodnie w celu oceny odpowiedzi IOP pacjenta. - Pełne badanie, obejmujące obrazowanie VA i OCT, należy wykonać 3 miesiące po wstrzyknięciu Ozurdexu i powtórzyć, jeśli obrzęk płamki nadal utrzymuje się w OCT lub VA się zmniejszyła. Ponowne leczenie Ozurdexem będzie zazwyczaj przeprowadzane po 3–4 miesiącach ze średnią liczbą około 2–3 wstrzyknięć rocznie. U pacjentów z oczami pseudofakijnymi preferowane jest stosowanie steroidów, w przeciwnym razie pacjenci muszą być poinformowani o wysokim ryzyku powstania zaćmy, co prowadzi do konieczności jej usunięcia. - Z dotychczas zebranych danych wynika, że efekty działania Ozurdexu utrzymują się przez około 4 miesiące. Ponowne leczenie w schemacie PRN wymagałoby odstępów między kolejnymi wstrzyknięciami znacznie krótszych niż 6 miesięcy w przypadku zdecydowanej większości oczu.

AAO - American Academy of Ophthalmology; RCO - The Royal College of Ophthalmologists.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji reprezentujących pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 4 opinie oraz 1 stanowiska.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	
Brak lub redukcja obrzęku płamki w SOCT Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o przynajmniej 1 linię na tablicy Snellena	1 linia na tablicy Snellena
dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki	
A. poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) B. zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) C. Odsetek pacjentów z neowaskularyzacją	1 linia wg. Tablicy Snellena >20% w stosunku do wartości wyjściowych <5%

plk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	
A. poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) B. zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) C. Odsetek pacjentów z neowaskularyzacją	1 linia wg. Tablicy Snellena $>20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych $<5\%$
prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego	
Częstość występowania RVO wzrasta wraz z wiekiem i globalnym procesem starzenia się demograficznego, można zauważyć rosnący trend w ogólnej częstości występowania RVO w latach 2008—2015. Pięcioletnia skumulowana częstość występowania RVO została zsumowana jako 0,86%, a dziesięcioletnia skumulowana częstość występowania jest prawie dwukrotnie większa i wynosi 1,63%. Tę rosnącą tendencję skumulowanej częstości występowania można również uznać za odzwierciedlenie kumulatywnego efektu miażdżycy i starzenia się naczyń. Ze względu na podobną ścieżkę etiologiczną, RVO jest związane z nadciśnieniem tętniczym oraz obecnością innych chorób sercowo-naczyniowych, takich jak udar i zawał serca	Rzadsze iniekcje doszklistkowe Brak ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia serca, udar) Mniejsze ryzyko powikłań miejscowych (ocznych) związanych z iniekcjami.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki						
Dorośli pacjenci z obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	Iniekcje doszklistkowe anty VEGF	80%	70%	☐	☒	Główna metoda leczenia RVO obecnie na świecie
	Iniekcje doszklistkowe z preparatów sterydowych	3%	10%	☐	☒	Metoda stosowana w przypadku braku reakcji na anty VEGF oraz u pacjentów z obciążeniami naczyniowo-mózgowymi oraz u osób z pseudofakia
	Laseroterapia	20%	5%	☒	☐	Metoda stosowana przy braku dostępności iniekcji doszklistkowych
	Leczenie chirurgiczne			☐	☐	Metoda stosowana w nielicznych przypadkach opornych na inne terapie oraz przy współistnieniu zaburzeń styku siatkówka – ciało szkliste
Dorośli pacjenci z obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesiecv od	Iniekcje doszklistkowe z preparatów sterydowych	2%	10%	☐	☒	Switch na Ozurdex jest podstawową formą terapeutyczną w RVO przy brak skuteczności iniekcji anty VEGF

rozpoznania RVO, kwalifikujący się do zmiany leczenia z zastosowaniem implantu z deksametazonem, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	<i>Laseroterapia</i>	5%	0-5%	☐	☐	<i>Obecnie technologia na dalszym planie, używana przy braku dostępności innych</i>
dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki						
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	<i>Fotokoagulacja siatkówki</i>	50%	70%	☒	☒	<i>Dostępna w systemie – niedostatecznie wykorzystana. Po wprowadzeniu PL, leczenie pacjenta będzie wymagało stosowania</i>
	<i>Bevacizumab</i>	50%	90%	☒	☒	<i>I rzut leczenia powikłań RVO</i>
	<i>Faricimab</i>	3%	0	☐	☒	<i>Leczenie nierefundowane, poza systemem</i>
	<i>Ranibizumab</i>	15%	5%	☒	☐	<i>Może być wykorzystany w ramach JGP B84</i>
	<i>Brolucizumab</i>	1%	0	☐	☐	<i>Leczenie nierefundowane, poza systemem</i>
	<i>Aflibercept</i>	10%	2%	☐	☐	<i>Leczenie nierefundowane, poza systemem</i>
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, kwalifikujący się do zmiany leczenia z zastosowaniem implantu z deksametazonem, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*				☐	☐	<i>j.w.</i>
				☐	☐	<i>j.w.</i>
				☐	☐	
plk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki						
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od	Fotokoagulacja siatkówki	50%	70%	☒	☒	Dostępna w systemie – niedostatecznie wykorzystana. Po wprowadzeniu programu prowadzenie pacjenta będzie

rozpoznania RVO, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*						wymagało stosowania
	Bevacizumab	50%	90%	☒	☒	I rzut leczenia RVO
	Faricimab	3%	0	☐	☒	Leczenie prywatne
	Ranibizumab	15%	5%	☒	☐	Może być wykorzystany w ramach JGP B84
	Brolucizumab	1%	0			Leczenie prywatne
	Aflibercept	10%	2%			Leczenie prywatne
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, kwalifikujący się do zmiany leczenia z zastosowaniem implantu z deksametazonem, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*				☐	☐	
				☐	☐	
				☐	☐	
				☐	☐	
prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego						
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami	Doszklistkowe iniekcje preparatów Anty-VEGF	85%	50%	☐	☒	
	Laserokoagulacja siatkówki	10%	5%	☒	☐	
	Doszklistkowe iniekcje Triamcinolonu (off label)	8%	5%	☒	☐	
	Leczenie skojarzone (fotokoagulacja + iniekcje doszklistkowe)	2%	1%	☐	☒	
Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO), zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO, kwalifikujący się do zmiany leczenia z zastosowaniem implantu z deksametazonem, zgodnie ze wskazanymi w opisie PL warunkami i kryteriami*	Brak efektu po doszklistkowych iniekcjach antyVEGF	15%	25%	☐	☒	
	Konieczność przerwania terapii preparatami anty-VEGF (zagrożenie zawałem, udarem)	5%	10%	☐	☒	
	Fotokoagulacja laserowa	10%	5%	☒	☐	
	Doszklistkowe iniekcje prep. Anty-VEGF	65%	50%	☐	☒	

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki	płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	prof. Dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Program leczenia RVO jest w trakcie organizacji i rozwoju. Ze względu na znaczący odsetek pacjentów z nasilonym procesem zapalnym, wskazane jest refundowanie doszkliskowej sterydoterapii – Ozurdex w przypadkach opornych na terapię anty-VEGF	Aktualnie w ramach PL dostępna jest opcja terapeutyczna iniekcji doszkliskowych anty VEGF bewacyzumabu. Około 20-30% chorych może nie osiągnąć zadawalającego efektu terapeutycznego w postaci opisanej w PL poprawie ostrości wzroku o co najmniej 1 linię Snellena lub do wartości 0,8, redukcji grubości siatkówki o co najmniej 20% lub poniżej 300 mikrometrów, przy wyeliminowaniu stref niedokrwienia. Dla tych chorych kolejną opcją terapeutyczną po anty VEGF może być właśnie implant deksametazonu podany do ciała szklanego. Podsumowując, zasadniczym problemem przy ujętej w PL aktualnie jedynej opcji terapeutycznej w postaci iniekcji do ciała szklanego leku anty-VEGF bewacyzumabu jest brak skuteczności takiej terapii u wszystkich chorych z obrzękiem płamki wklajającym RVO.	W Polsce leczenie obrzęku płamki wtórnego do CRVO i BRVO może być skuteczne dzięki dostępności terapii antyVEGF i implantów steroidowych (Ozurdex). Aktualnie w ramach PL dostępna jest opcja terapeutyczna iniekcji doszkliskowych anty VEGF bewacyzumabu. Kluczowym do wzmocnienia skuteczności jest szerszy dostęp do sterydoterapii, ponieważ około 30 % pacjentów nie osiąga zadowalającego efektu terapeutycznego przy zastosowaniu iniekcji antyVEGF wg wytycznych określonych przez Program Lekowy. U takich pacjentów implant deksametazonu stanowi efektywną opcję terapeutyczną.	Obecnie stosowane są doszkliskowe iniekcje preparatów anty-VEGF (ranimizumab, aflibercept, bevacizumab (off label)) i/lub doszkliskowe iniekcje preparatów steroidowych (Triamcinolon (off). Ponadto stosowana jest fotokoagulacja laserowa (o ograniczonej skuteczności) jako jedyne leczenie lub W skojarzeniu z iniekcjami doszkliskowymi. Aby uzyskać stabilny efekt leczenia podawanie doszkliskowych iniekcji wyżej wymienionych preparatów musi być cykliczne, powtarzane co 1-2 miesiące, co wiąże się z większym ryzykiem powikłań i uciążliwością dla pacjenta. Ponadto pacjenci ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi (narażeni na zawał mięśnia sercowego lub udar) nie mogą stosować preparatów anty-VEGF. W tej grupie chorych stosowane są doszkliskowe iniekcje Triamcynolonu poza wskazaniami (off label).
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja preparatu Ozurdex	Rozwiązaniem powyższego problemu jest rozszerzenie zakresu terapii PL o lek działający w innych mechanizmie czyli steroid implant doszkliskowy deksametazonu. Jest on zarejestrowany w terapii obrzęku płamki wklajającego RVO. Ponadto wprowadzenie programu do leczenia CRVO i BRVO z aktualizacją i rozszerzeniem opcji terapeutycznej wymusi konieczność prawidłowego diagnozowania i leczenia CRVO, BRVO. Tym samym spowoduje zmniejszenie odsetka ciężkich powikłań, jak np. jaskra neowaskularna, bezpośrednio zagrażających widzeniu.	uporczywe i trudne oraz często nieskuteczne i drogie. Wprowadzenie programu do leczenia RVO spowoduje konieczność prawidłowego leczenia i zmniejszenie odsetka powikłań. Implementacja rozwiązań zaproponowana przez Program Lekowy oraz rozszerzenie zakresu terapii PL o lek działający w innych mechanizmie czyli steroidowy implant doszkliskowy deksametazonu może przynieść realną poprawę dostępności i jakości leczenia obrzęku płamki wtórnego	Rzadsze podawanie iniekcji doszkliskowych w przypadku zastosowania implantu, który powoli i z długotrwałym efektem uwalnia lek, spowodowałoby lepszy efekt terapeutyczny, mniejsze ryzyko powikłań i ograniczenie kosztów (leku i koszty procedury iniekcji) oraz większy komfort życia pacjentów.

		W praktyce nastąpi także przesunięcie hospitalizacji JGP B84 do AOS przyszpitalnego, co ułatwi diagnozowanie i leczenie powikłań RVO.	do RVO. Dzięki wprowadzeniu Programu Lekowego możliwe jest szybsze rozpoczęcie terapii, uniknięcie przerw w leczeniu, stabilna kontynuacja leczenia, a także efektywniejsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia. Wprowadzeniu zabiegów do AOS zapewni bardziej efektywny model ekonomiczny przy porównywalnym bezpieczeństwie terapii i lepszą organizację pracy	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Praktycznie żadne	Stosowanie Ozurdexu w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do RVO jest skuteczne i potwierdzone licznymi badaniami klinicznymi. Może wiązać się określonymi klinicznymi problemami, z których najpoważniejszy jest wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u około 20-30% pacjentów oraz przyspieszony rozwój zaćmy. W praktyce aktualnie operacje zaćmy są świadczeniem nielimitowanym, stąd konieczność operacji zaćmy wtórnej nie stanowi w praktyce istotnego problemu. Wzrosty ciśnienia śródgałkowego związane z podaniem do ciała szklanego mają zwykle charakter okresowy i przemijający. Dobrze reagują na farmakoterapię miejscową.	badaniami klinicznymi. Może wiązać się określonymi problemami klinicznymi takimi jak wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u około 20-30% pacjentów, oraz przyspieszonym rozwojem zaćmy. Standardowa operacja usunięcia zaćmy w większości przypadków przywraca dobrą ostrość wzroku, a wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego jest zazwyczaj przejściowy i przemijający, przypada na szczyt uwalniania dexamethasonu i poddaje się miejscowej terapii hipotensyjnej. Implant Ozurdexu wymaga powtarzalnych iniekcji co kilka miesięcy, choć rzadziej niż w przypadku anty-VEGF.	Konieczne jest przeszkolenie personelu medycznego (zmiana: zamiast wstrzyknięcia płynu, wstrzyknięcie implantu). Ze względu na ryzyko przejściowego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego wskazany okresowy pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego i ewentualne leczenie w poradni okulistycznej. W związku z większym ryzykiem rozwoju zaćmy — ewentualna wcześniejsza operacja zaćmy.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Niewielkie. Oporność na terapię anty VEGF jest łatwo wykazać, a dane skontrolować.	Nadużycia czy niewłaściwa kwalifikacja do podania Ozurdexu będą wyeliminowane poprzez udział ZK w procesie kwalifikacji do leczenia oraz do zmiany leku (zgodnie z zapisem PL).	Wprowadzenie Ozurdexu do Programu Lekowego usystematyzuje leczenie chorych z CRVO i BRVO. Nadużycia czy niewłaściwa kwalifikacja do podania Ozurdexu będą wyeliminowane poprzez udział ZK w procesie kwalifikacji do leczenia.	Nie widzę.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Tak. Pacjenci z obciążeniami systemowymi (kardiologiczne, neurologiczne, naczyniowe)	Na pewno jest to grupa pacjentów z istotnymi świeżymi incydentami sercowo naczyniowymi, u których są p/wskazania do leczenia anty VEGF. Dodatkowo u pacjentów nieodpowiadających na terapię anty VEGF lub odpowiadających niewystarczająco, Ozurdex będzie terapią pozwalającą na	Istnieją konkretne grupy pacjentów z obrzękiem plamki wtórnej do RVO, które mogą szczególnie skorzystać na zastosowaniu dexamethasonu. Na pewno należy do niej grupa pacjentów z istotnymi świeżymi incydentami	Osoby czynne zawodowo, pacjenci Obciążeni schorzeniami naczyniowymi, kardiologicznymi i po udarze (z przeciwwskazaniem do stosowania preparatów anty-VEGF), pacjenci z przeciwwskazaniem lub obawiający się częstych doszkliskowych iniekcji, chorzy z problemami narządu ruchu, mieszkający daleko od ośrodków

		zlikwidowanie przewlekłego obrzęku płamki oraz poprawę widzenia. W przypadku przewlekłego obrzęku płamki, subpopulacją preferowaną do podania Ozurdexu będą chorzy z dużymi torbielowatymi przestrzeniami płynowymi w płamce, wysiękami. W takich przypadkach dominuje komponenta zapalna, stąd Ozurdex będzie lekiem preferowanym ze względu na wielokierunkowy mechanizm działania.	sercowo naczyniowymi, u których preparaty anty-VEGF są p/wskazane. Ponadto pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anty - VEGF tzw. non- responders, pacjenci z nietolerancją leków anty-VEGF, pacjenci z wysoką komponentą zapalną ocenianą na podstawie biomarkerów w badaniu OCT. Dzięki dłuższemu czasowi działania implant dexamethasonu może być zastosowany u pacjentów zmuszonych ograniczyć częstotliwość wizyt iniekcyjnych.	okulistycznych. Pacjenci młodzi z własną soczewką, pacjenci z jaskrą.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z zaawansowaną jaskrą i lub źle kontrolowaną jaskrą oraz ryzykiem wzrostu ciśnienia śródgałkowego po iniekcji sterydu.	Z terapii implantem doszklistowym deksametazonu mogą nie móc skorzystać chorzy w jednostkowych przypadkach, np. przy zaawansowanej, nieuregulowanej jaskrze z wysokimi ciśnieniami śródgałkowymi.	Z terapii implantem doszklistowym deksametazonu mogą nie skorzystać pacjenci z bezwzględnie przeciwwskazaniami tj. aktywny stan zapalny oka i przydatków, zaawansowana jaskra niekontrolowana farmakologicznie, pacjenci w afakii i uszkodzoną tylną torebką soczewki oraz nadwrażliwością na dexamethason ,pacjenci z wysokim ryzykiem jaskry steroidozależnej.	Pacjenci, którzy mają BRVO z ograniczonym przesiękiem naczyniowym możliwym do leczenia fotokoagulacją laserową, pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie doszklistkowymi iniekcjami z preparatami anty-VEGF, osoby, u których przeciwwskazane jest zastosowanie steroidów czy implantu wewnątrzgałkowego.
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	Spadnie liczba iniekcji anty VEGF , ale na poziomie ok 10%.	Iniekcje doszklistkowe bewacyzumabu w ramach PL pozostaną nadal terapią I rzutu. Przy skuteczności mogą one być podawane w kolejnych miesiącach po pierwszych 5 dawkach. Natomiast u pacjentów z przewlekłym obrzękiem płamki przy braku skuteczności terapii anty VEGF steroidy staną się jedyną opcją terapeutyczną, o ile będą spełnione kryteria kwalifikacji PL. Podsumowując, steroidy wyeliminują przewlekłe nieskuteczne leczenie anty VEGF u chorych z opornym na anty-VEGF obrzękiem płamki.	Leczenie obrzęku płamki wtórnego do RVO opiera się głównie na iniekcjach doszklistkowych leków anty VEGF oraz kortykosteroidów. Iniekcje doszklistkowe bewacyzumabu w ramach PL są terapią I rzutu. Steroidy mają stanowić skuteczną alternatywę dla przewlekłego obrzęku płamki przy nieskutecznej terapii antyVEGF i jednocześnie wyeliminować tę grupę z leczenia nieograniczoną ilością iniekcji doszklistkowych.	Doszklistkowe podawanie iniekcji Triamcynolonu (off label) o krótszym efekcie terapeutycznym, z którą związane jest większe ryzyko powikłań miejscowych (jaskra, zaćma).
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:	Jest procedurą ratującą wzrok.	Jest to terapia uznana na całym świecie i potwierdzona w badaniach klinicznych oraz w codziennej praktyce klinicznej. Może być leczeniem I rzutu u chorych po	Terapia implantem deksametazonu (Ozurdex) w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do RVO jest szeroko oceniana	Korzyści terapeutyczne. Potwierdzona długotrwała (około 4-6 mc) skuteczność leczenia z użyciem doszklistkowego implantu, powoli i ciągle uwalniającego lek, przy

a) powinna być finansowana ze środków publicznych;		incydentach sercowo-naczyniowych, lub jako leczenie II rzutu w przypadkach opornego przewlekłego obrzęku płamki wnikającego RVO. Takie zastosowanie Ozurdexu u chorych z RVO i obrzękiem płamki potwierdzają i rekomendują wszystkie ważne europejskie i światowe towarzystwa retinologiczne. U pacjentów niereagujących na leki anty VEGF, podanie doszkliskowe Ozurdexu jest praktycznie jedyną alternatywą dającą szansę na zachowanie czy poprawę widzenia oraz poprawę morfologiczną. Dodatkowo Ozurdex jest z innej grupy leków, niż preparaty anty VEGF. Jego działanie jest wyróżniające przede wszystkim w zakresie p/zapalnym. Dodatkowo działa anty-VEGF oraz blokuje szereg cytokin prozapalnych i interleukin.	w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej na całym świecie. Dane z badań kontrolowanych i obserwacyjnych wskazują na jej skuteczność, szczególnie w przypadkach, gdy inne terapie, takie jak inhibitory anty-VEGF nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Terapia implantem Ozurdex jest bezpieczna i szeroko rekomendowana w wielu krajach przez europejskie i światowe towarzystwa retinologiczne (NICE/EURETINA) często jako alternatywa lub uzupełnienie terapii anty-VEGF. Ozurdex wyróżnia się jako implant długodziałający, o silnym działaniu przeciwzapalnym, zapewnia szybki efekt terapeutyczny oraz jest alternatywą dającą możliwość zachowania widzenia, jego poprawy morfologicznej i funkcjonalnej u pacjentów niereagujących na leki anty-VEGF.	mniej narażeniu na powikłania w porównaniu z częstszymi iniekcjami krócej działających preparatów steroidowych (of label) Zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z koniecznością częstych doszkliskowych iniekcji innych preparatów. Korzyści finansowe. Rzadkie podawanie leku i mniej kolejnych terapii związanych z potencjalnymi późnymi powikłaniami RVO. Mniej wizyt pacjentów, mniejsze obciążenie Ośrodka, możliwość leczenia większej ilości pacjentów. Wdrożenie wnioskowanej technologii poprawi monitorowanie i leczenie RVO w schematach zgodnie z wytycznymi. oraz dostęp do leczenia większej grupie chorych.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Brak odpowiedzi	Opiniująca nie wskazuje.	Nie ma	Nie dotyczy
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Większość danych jest zawarta w guidelines Royal College of Ophthalmologists (Londyn) oraz Preferred Practice Pattern (American Academy of Ophthalmology). Dostępne w open access online.	Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Eye (Lond). 2022 May;36(5):909-912. doi: 10.1038/s41433-022-02007-4. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301458 Free PMC article. No abstract available. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurengi G, Parravano MC,	Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Eye (Lond). 2022 May;36(5):909-912. doi: 10.1038/s41433-022-02007-4. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301458 Free PMC article. No abstract available. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Coscas G, Augustin A, Bandello	•Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. Ophthalmologica. doi: 10.1159/000337157. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Effurth U, Lorenz K, Honda M, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept

		Udaondo P, Moisseiev E, Soubrane G, Yatziv Y, Loewenstein A. <i>Eur J Ophthalmol</i>. 2014 Jan-Feb;24(1):1-9. doi: 10.5301/ejo.5000376. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24249150 PURPOSE: To review the current practice of retreatment with Ozurdex injections in patients with macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO), and to recommend simple guidelines for Ozurdex reinjection in management of RVO. ...A strategy ... How Traumatic is Intravitreal Ozurdex Injection? Gulyesil FF, Dogan M, Sabaner MC, Gobeka HH. <i>Ocul Immunol Inflamm</i>. 2023 Oct;31(8):1569-1571. doi: 10.1080/09273948.2021.1896009. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826471 Retinal Vein Occlusions. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. <i>Dev Ophthalmol</i>. 2017;58:139-167. doi: 10.1159/000455278. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28351046 Review. Investigational drugs for retinal vein occlusion. Bremond-Gignac D. <i>Expert Opin Investig Drugs</i>. 2016 Jul;25(7):841-50. doi: 10.1080/13543784.2016.1181750. Epub 2016 May 9. PMID: 27153189 Review. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. Tang HX, Li JJ, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. <i>PLoS One</i>. 2024 Jul 10;19(7):e0305573. doi: 10.1371/journal.pone.0305573. eCollection 2024. PMID: 38985778 Free PMC article. Clinical implications of retinal oximetry in retinal vein occlusion: a review. Belamkar AV, Jabbehdari S, Harris A, Hajrasouliha AR. <i>Acta Ophthalmol</i>. 2022 Sep;100(6):624-631. doi: 10.1111/aos.15066. Epub	F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurenghi G, Parravano MC, Udaondo P, Moisseiev E, Soubrane G, Yatziv Y, Loewenstein A. <i>Eur J Ophthalmol</i>. 2014 Jan-Feb;24(1):1-9. doi: 10.5301/ejo.5000376. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24249150 PURPOSE: To review the current practice of retreatment with Ozurdex injections in patients with macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO), and to recommend simple guidelines for Ozurdex reinjection in management of RVO. ...A strategy ... How Traumatic is Intravitreal Ozurdex Injection? Gulyesil FF, Dogan M, Sabaner MC, Gobeka HH. <i>Ocul Immunol Inflamm</i>. 2023 Oct;31(8):1569-1571. doi: 10.1080/09273948.2021.1896009. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826471 Retinal Vein Occlusions. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. <i>Dev Ophthalmol</i>. 2017;58:139-167. doi: 10.1159/000455278. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28351046 Review. Investigational drugs for retinal vein occlusion. Bremond-Gignac D. <i>Expert Opin Investig Drugs</i>. 2016 Jul;25(7):841-50. doi: 10.1080/13543784.2016.1181750. Epub 2016 May 9. PMID: 27153189 Review. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. Tang HX, Li JJ, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. <i>PLoS One</i>. 2024 Jul 10;19(7):e0305573. doi: 10.1371/journal.pone.0305573. eCollection 2024. PMID: 38985778 Free PMC article.	Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO study. <i>Ophthalmology</i>. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.0f2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] •Haller JA, Bandello F, Belfott R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. <i>Ophthalmology</i>. doi: 10.1016/j.ophtha.20f 1.05.014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] •Spooner K, Hong T, Fraser-Bell S, Chang AA. Current Outcomes of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusions: A Meta-Analysis. <i>Ophthalmologica</i>. doi: 10.1159/000497492. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] •Karacorlu M, Karacorlu SA, Ozdemir H, Senturk F. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. <i>Retina</i>. doi: 10.1097/1AE.0b0l 393180645905. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
--	--	--	---	---

		2021 Nov 29. PMID: 34845846 Free PMC article. Review. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, Triolo G, Querques L, Lattanzio R, Cicinelli MV, Preziosa C, Borrelli E, Bandello F. Optom Vis Sci. 2014 Jul;91(7):760-8. doi: 10.1097/OPX.0000000000000308. PMID: 24927143 [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study]. Schmitz K, Maier M, Clemens CR, Höhn F, Wachtlin J, Lehmann F, Bertelmann T, Rüdiger K, Horn M, Bezatis A, Spital G, Meyer CH; German Retinal Vein Occlusion Group. Ophthalmologe. 2014 Jan;111(1):44-52. doi: 10.1007/s00347-012-2737-2. PMID: 23559321 German. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hu Q, Li H, Xu W, Du Y, Ma C, He J. Indian J Ophthalmol. 2019 Nov;67(11):1800-1809. doi: 10.4103/ijo.IJO_382_19. PMID: 31638037	Clinical implications of retinal oximetry in retinal vein occlusion: a review. Belamkar AV, Jabbehdari S, Harris A, Hajrasouliha AR. Acta Ophthalmol. 2022 Sep;100(6):624-631. doi: 10.1111/aos.15066. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845846 Free PMC article. Review. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, Triolo G, Querques L, Lattanzio R, Cicinelli MV, Preziosa C, Borrelli E, Bandello F. Optom Vis Sci. 2014 Jul;91(7):760-8. doi: 10.1097/OPX.0000000000000308. PMID: 24927143 [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study]. Schmitz K, Maier M, Clemens CR, Höhn F, Wachtlin J, Lehmann F, Bertelmann T, Rüdiger K, Horn M, Bezatis A, Spital G, Meyer CH; German Retinal Vein Occlusion Group. Ophthalmologe. 2014 Jan;111(1):44-52. doi: 10.1007/s00347-012-2737-2. PMID: 23559321 German. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hu Q, Li H, Xu W, Du Y, Ma C, He J. Indian J Ophthalmol. 2019 Nov;67(11):1800-1809. doi: 10.4103/ijo.IJO_382_19. PMID: 31638037	
Inne uwagi	brak	brak	brak	brak

Odpowiedzi przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów: Pani Małgorzaty Pacholec ze Stowarzyszenia Retina AMD Polska przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odpowiedzi przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów

Pytanie	Małgorzata Pacholec Prezes Stowarzyszenia Retina AMD Polska
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Pacjenci z CRVO i BRVO tracą wzrok w stopniu, który powoduje całkowitą zmianę dotychczasowej egzystencji, Ich słabowzroczność kwalifikuje się do ślepoty formalnej.</i> - utrata możliwości czytania i pisanie, - lęk przed wychodzeniem z domu, - częste urazy ciała, poparzenia, złamania lub urazy kończyn - niemożność prowadzenia samochodu, - utrata pracy - pogorszenie sytuacji materialnej - wycofywanie się z kontaktów społecznych, izolacja. - Pogorszenie stanu zdrowia psychicznego: przygnębienie, depresja a nawet myśli samobójcze, - Zależność od pomocy osób trzecich
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Stosowane leczenie preparatami z grupy anty VEGF może u niektórych pacjentów być nieefektywne, gdyż nie jest to leczenie przyczynowe a objawowe. Dla nich leczenie lekiem Ozurdex o innym mechanizmie działania może być jedyną szansą dla zachowania widzenia.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Dla Pacjentów z CRVO i BRVO najlepszą opcją terapeutyczną jest program lekowy z dostępem do różnych opcjonalnych leków ,</i>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Pacjenci oczekują, że po zastosowaniu leczenia zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, zachowają sprawność widzenia pozwalającą na samodzielne funkcjonowanie w życiu codziennym, zawodowym i społecznym.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie są mi znane.
Inne uwagi.	<i>Dopóki nie zostanie opracowany lek przyczynowy w leczeniu CR VO i BRVO jestem za dopuszczeniem wszystkich obecnie zatwierdzonych do leczenia tych schorzeń leków stosowanych w Polsce w programie lekowym B70. Z punktu widzenia pacjenta najlepsze są leki, które są skuteczne ale też które mogą być stosowane rzadziej co jest szczególnie ważne dla pacjentów mieszkających w dużej odległości od placówki medycznej.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. w ramach programu lekowego B.70, modułu C. „LECZENIE PACJENTÓW Z ZAKRZEPEM ŻYŁ SIĄTKÓWKI (RVO)” finansowane jest leczenie bewacyzumabem.

Ponadto iniekcja leku do ciała szklistego może być finansowana w ramach leczenia szpitalnego i realizowana w przypadku preparatów anty-VEGF zgodnie z procedurą ICD-9: 99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek, a w przypadku kortykosteroidów – zgodnie z procedurą ICD-9: 14.79 Ciało szkliste – operacje inne, ujętych w charakterystyce grupy JGP B84 Małe zabiegi witreoretinalne, możliwa jest również terapia w ramach RDTL.

Zabiegi fotokoagulacji są finansowane w ramach leczenia szpitalnego i realizowane jest zgodnie z procedurą: ICD-9: 14.24 *Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/ siatkówki* ujętej w charakterystyce grupy JGP B94 *Inne procedury w zakresie oka*. Natomiast zabiegi witrektomii w ramach leczenia szpitalnego i realizowane jest zgodnie z procedurą 14.74 *Mechaniczna witrektomia - inne ujętej w charakterystyce grupy JGP B17 Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne*.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analizy Agencji
Triamcynolon podawany doszkliskowo	„Zgodnie z zaleceniami kortykosteroidy (deksametazon lub triamcynolon) podawane doszkliskowo stosowane są u chorych: • u których w niedawnym wywiadzie wystąpił poważny incydent sercowo-naczyniowy, w związku z tym nie mogą otrzymać anty-VEGF; • którzy nie chcą przychodzić na comiesięczne zastrzyki (i/lub monitorowanie) przez pierwsze 6 miesięcy terapii; • u których anty-VEGF jest nieskuteczny, nie może być zastosowany lub chory nie zgadza się na takie leczenie. W związku z czym terapię anty-VEGF nie stanowią komparatora dla deksametazonu w postaci implantu. (...) 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]. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych i status refundacyjny poszczególnych terapii, opcją terapeutyczną stanowiącą komparator dla implantu z deksametazonem, jest inny zalecany przez wytyczne kortykosteroid doszkliskowy, tj. triamcynolon.	Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest niepełny. Szczegóły przedstawiono w komentarzu pod niniejszą tabelą.

Komentarz analityka Agencji

Przyjęta technologia jest wskazywana, obok deksametazonu w iniekcji doszkliskowej, przez ekspertów klinicznych i wytyczne kliniczne w omawianym wskazaniu.

U pacjentów z RVO ankietowani przez Agencję eksperci wymieniają możliwość zastosowania: doszkliskowych iniekcji preparatów Anty-VEGF; iniekcji doszkliskowych z preparatów sterydowych; laseroterapii (fotokoagulacji siatkówki) i leczenia chirurgicznego.

W ramach pisma ws. wym. min. wskazano, iż 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 20191] oraz jako opcja terapeutyczna u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki [RCO 20252]. 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.

W odpowiedzi Wnioskodawca zaznaczył: „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].”.

Agencja przychyliła się do twierdzenia, że fotokoagulacji jest opcją terapeutyczną dla części pacjentów z populacji docelowej. Jednakże jest to opcja, która może być zastosowana, co potwierdzają opinie ekspertów oraz jest wymieniana w ramach odnalezionych wytycznych klinicznych, dlatego formalnie powinna być uwzględniona jako komparator w przedłożonych analizach.

Należy także zaznaczyć, iż triamcynolon podawany doszkliskowo nie jest dostępny w ramach standardowej refundacji, tj. Obwieszczenia MZ. Lek finansowany jest wyłącznie w ramach procedury JGP B84, jest opcją stosowaną poza wskazaniem rejestracyjnym, a dodatkowo produkty lecznicze zawierające tę substancję czynną muszą być sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badań oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problem decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy w wieku ≥ 18 r.ż. z obrzękiem płamki (ME) wtórnym do niedrożności żył siatkówki (RVO), w tym: • gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO); • żyły środkowej siatkówki (CRVO), w tym HRVO. <u>Komentarz 1:</u> nie uwzględniano badań, w których przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, rasę, wykonanie bądź nie zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo, analizy zostały zaktualizowane w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.37.2025.11.MR. [Aktualizacja wynika ze zmiany zapisu dotyczącego dawkowania DEX w wyniku uzgodnienia zapisów wnioskowanego PL. Warto przy tym zaznaczyć, że pierwotnie w Analizach uwzględniono dawkowanie zgodne z zapisami ChPL Ozurdex, gdzie wskazano, że deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.] <u>Komentarz 2:</u> • ze względu na zapisy uzgodnionego PL: pkt. 1.2. Rozpoczęcie leczenia – faza nasycająca: <i>U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem, leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem deksametazonu w postaci implantu.</i>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np.: • chorzy z innymi zaburzeniami lub chorobami oczu (np. cukrzycowy obrzęk płamki); • chorzy < 18 r.ż.; • badania na zwierzętach lub in vitro.	W ramach kryteriów selekcji badań pierwotnych uwzględniono definicję populacji docelowej szerszą niż definicja wskazana we wniosku. W kryteriach włączenia uwzględniono także badania dla DEX stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych.

	– włączano badania dla DEX stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych; • ze względu na zapisy uzgodnionego PL: Pkt. 1.6. Zmiana leku: <i>Zmiana leku na implant z DEX w programie odbywa się po 5 lub 11 iniekcjach BEW w przypadku wyeliminowania stref niedokrwiennych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności</i> – włączano badania dla DEX stosowanego u chorych wcześniej leczonych. [W pierwszej kolejności włączano badania w populacji leczonej uprzednio BEW. W przypadku ich braku, włączane będą badania dla populacji szerszej, tj. po leczeniu terapią anti-VEGF ogółem. Dodatkowo w celu kompleksowej oceny interwencji badanej włączane będą publikacje, w których nie wskazano informacji na temat leczenia w wywiadzie.] <u>Komentarz 3:</u> Zgodnie z zapisami PL pkt. 2. Monitorowanie leczenia wskazano, że: <i>Fotokoagulację siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie.</i> Fotokoagulacja zgodnie ze wytycznymi klinicznymi jest wskazana w leczeniu neowaskularyzacji lub jaskry neowaskularnej w CRVO lub w BRVO w pewnych rzadkich przypadkach klinicznych. Fotokoagulacja jest zatem leczeniem wspomagającym, które może być w pewnych uzasadnionych przypadkach dodane do kortykosteroidów i anti-VEGF – do analizy klinicznej włączano chorych stosujących DEX niezależnie od leczenia wspomagającego.		
Interwencja	Deksametazon w postaci implantu doszklistkowego stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ozurdex. Jeden implant zawiera 700 mikrogramów deksametazonu.	Inna niż wymieniona.	Dawkowanie zgodne z ChPL Ozurdex. W ramach UPL dopuszcza się ponowne podanie DEX w postaci implantu doszklistkowego najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku. Zgodnie z zapisami UPL dodatkowo istnieje możliwość zastosowania fotokoagulacji siatkówki zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie.
Komparator	Triamcynolon (ITA) podawany doszklistkowo. <u>Komentarz:</u> W związku z tym, że ITA stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym, w Charakterystyce Produktu Leczniczego brak jest informacji na temat dawkowania we wskazaniu ME wtórnym do RVO. Informacje odnośnie schematu dawkowania można określić wyłącznie na podstawie opinii ekspertów. W raporcie AOTMiT z 2022 roku wskazano, że ITA jest podawany zwykle w dawkach 2 mg/0,05 ml lub 4 mg/0,1 ml. Podanie triamcynolonu może natomiast odbywać się co miesiąc lub, zależnie od ciężkości schorzenia i stanu siatkówki, co 2-6 miesięcy (średnio co 3 miesiące). Pokazuje to zatem, że sposób dawkowania	Niezgodny z założonymi.	Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest niepełny. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.

	triamcynolonu jest uzależniony od decyzji klinicysty [Raport AOTMiT 2022]. [Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych. Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy.]		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - ocena ostrości widzenia w oparciu o najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA); - zmiany strukturalne: - zmiana grubości siatkówki - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Ponadto eksperci kliniczni jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazali brak lub redukcję obrzęku płamki w SOCT oraz odsetek pacjentów z neowaskularyzacją. W opinii analityków Agencji należało także uwzględnić punkty końcowe związane z jakością życia i objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes).
Typ badań	- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). - Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). - Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). - Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). - Badania, do których włączono co najmniej 20 oczu, przy założeniu, że liczba oczu odpowiada liczbie leczonych chorych. - Publikacje pełnotekstowe. - Publikacje w językach: polskim i angielskim. Okres obserwacji wynoszący co najmniej 6 miesięcy. <u>Komentarz:</u> w sytuacji dostępności badań dla porównania bezpośredniego DEX vs ITA włączano publikacje z okresem obserwacji <6 mies.	- Przeglądy niesystematyczne; - Opracowania poglądowe; - Opisy przypadków; - Analizy post hoc; - Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście; - Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. Okres obserwacji <6 mies.	-

Skróty: BRVO – (ang. branch retinal vein occlusion) zakrzepy gałęzi żyły środkowej siatkówki; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CRVO – (ang. central retinal vein occlusion) zakrzepy żyły środkowej siatkówki; DEX – deksametazon; HRVO – (ang. half retinal vein occlusion) zamknięcie naczyń żylnych obejmujących połowę siatkówki; ITA - triamcynolon podawany doszkliskowo; ME – (ang. macular edema) obrzęk płamki; RVO – (ang. Retinal Vein Occlusion) niedrożność żył siatkówki.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z ITA:

- Mishra 2018 – badanie RCT prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO;
- Dikel 2019 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Ozkok 2015 – retrospektywne badanie prowadzone w populacji chorych z CME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2016 – prospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2015 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do BRVO.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie GENEVA (publikacje Haller 2010, Haller 2011) – randomizowane, maskowane badanie rejestracyjne z leczeniem pozorowanym, z otwartym przedłużeniem dla deksametazonu, prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO, z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Zgodnie z uwagą Wnioskodawcy badanie GENEVA służyło jako uzupełniające źródło danych.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 8 badań RWE, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: Bulut 2016, Fortoul 2015, Georgalas 2019, Michalska-Malecka 2016, Pacella 2017, Reid 2015, Unsal 2015, Yap 2021. Spośród nich 5 było badaniami retrospektywnymi, a pozostałe prospektywnymi. Wszystkie były badaniami jednoramiennymi, a większość prowadzono w jednym ośrodku.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo 11 badań RWE, w tym badanie Nicula 2020 oraz badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies.: Augustin 2014, Battaglia Parodi 2017, Bezatis 2013, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Parodi 2015, Pommier 2016, Simsek 2018, Vural 2019. Uwzględnienie badań z częstszym dawkowaniem wynika z zawarcia w uzgodnionym PL zapisu, w którym wskazano, że podanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego może być powtórzone najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku. Wnioskodawca zaznaczył, że zgodnie z ChPL Ozurdex deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania wtórne:

- uwzględnione w ramach analizy pierwotnej: Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Tang 2024, Yuan 2022;
- uwzględnione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych: Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz badań wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych.

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 04.12.2024 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 28.05.2025 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, o czym poinformowano Wnioskodawcę w piśmie ws. wymagań minimalnych OT.423.1.37.2025.11.MR z dnia 12.06.2025 r. Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych włączył powyższe prace do przedłożonej analizy klinicznej lub podał powód ich wykluczenia.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w zał. 12.8.1. AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej znajduje się w zał. 12.8.2. AKL Wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badań wtórnych znajduje się w zał. 12.7.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych dla wnioskowanej interwencji włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Mishra 2018 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Badanie randomizowane, prospektywne, z grupami równoległymi. W badaniu liczba chorych odpowiadała liczbie leczonych oczu. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku (Indie). Randomizacja: badanie opisano jako randomizowane, nie przedstawiono opisu randomizacji. Analiza statystyczna: zmienne wyników, takie jak BCVA, IOP, CMT, porównano między grupami przy użyciu testu Wilcoxa Ranksu, a w obrębie grupy przy użyciu testu Wilcoxa Signed Ranksu, ponieważ wielkość próby jest mała. Istotność statystyczna została zdefiniowana jako wartość $<0,05$. Ostrość wzroku jest konwertowana do logMAR w celu przeprowadzenia analizy statystycznej. Interwencja: DEX w dawce 0,7 mg w postaci implantu w iniekcji do ciała szklistego. Badanie rozpoczęło od pierwszego wstrzyknięcia leku, dokonując pomiarów wyników w 1. dniu, po 4 tyg. badania a następnie co miesiąc przez okres 6 mies. Ponowne wstrzyknięcia doszkliskowe były dozwolone w przypadkach nawracającego obrzęku i uzasadniających leczenie ocen badacza. Komparator: ITA (acetonid triamcynolonu) w dawce 4 mg/0,1ml w postaci iniekcji do ciała szklistego. Badanie zostało przeprowadzone z udziałem 40 chorych z nieischemicznym centralnym RVO z istotnym ME (ME $>300\mu\text{m}$) trwającym powyżej 3 miesięcy. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy; IVD otrzymała 0,7 mg implantu deksametazonu a grupa ITA 4mg/0,1 ml acetonid triamcynolonu. Badanie rozpoczęło od dnia wstrzyknięcia, pomiar kontrolny wykonano w pierwszym dniu oraz 4 tygodniu. Kolejno sprawdzano wyniki co miesiąc przez okres 6 miesięcy. Do podania kolejnej dawki leku włączeniem było pojawienie się u chorego nawracającego obrzęku. Nawrót ME opisano jako VA ≤ 2 linii lub wzrostu płynu śródsiatkówkowego lub podsiatkówkowego, z ME $\geq 320\mu\text{m}$. Leczenie wspomagające: w przypadku gdy IOP wynosiło <25 mmHg, stosowano leczenie przeciwjaskrowe lub skojarzone krople do oczu. Okres obserwacji: 6 miesięcy. Hipoteza: <i>superiority</i>.	Kryteria włączenia: - niedokrwienne CRVO ze znaczącym obrzękiem płamki ($>330\mu\text{m}$); - potwierdzenie rozpoznania przez FFA i OCT z istotnym cystoidalnym ME (CME) zgodnie z definicją CRVO Study Group; - wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - występowanie innych chorób naczyniowych siatkówki tj. retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie związane z wiekiem; - jaskra w wywiadzie; - wcześniejsze leczenie doszkliskowe CRVO lub fotokoagulacja laserowa; - neowaskularyzacja tętnic; >10 dysków niedokrwienia siatkówki w FFA. Liczebność populacji: DEX: n = 20; ITA: n = 20.	PK uwzględnione w analizie: - wynik BCVA; - zmiany strukturalne (CMT); - wyniki IOP; - profil bezpieczeństwa. PK nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dikel 2019 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Badanie kohortowe, retrospektywne, porównawcze. W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu. Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu ME wtórnego do RVO w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych. Analiza statystyczna: porównania wewnątrz grup przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa. Analizy statystyczne dla danych demograficznych między dwoma zależnymi grupami przeprowadzono z wykorzystaniem Wilcoxon testu znakowanych rang. Gdy stwierdzono istotną różnicę między trzema niezależnymi grupami w celu znalezienia źródła różnicy zastosowano test U Manna-Whitneya i korektę post-hoc Bonferroni. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Interwencja: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji. W badaniu nie określono ścisłych kryteriów dla dawki nasycającej leczenia. Kryteriami powtórnego wstrzyknięcia były: progresja CMT $\geq 300 \mu\text{m}$ lub utrzymująca się lub zwiększona ilość płynu śródsiatkówkowy lub podsiatkówkowy na podstawie wyników optycznej koherentnej tomografii wraz ze spadkiem ostrości widzenia o 5 liter. Leczenie prowadzono w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r. Komparator: ITA w dawce 4 mg oraz RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszkliskowej iniekcji. Leczenie wspomagające: w czasie badania u 17,6% w grupie RAN, 37,5% w DEX oraz 40% w grupie ITA wykonano fotokoagulację laserową typu „scatter” obszarów niedokrwiennych. Natomiast 18,8% chorych w grupie DEX oraz 30% w ITA wymagało podania leków przeciwjaskrowych. Okres obserwacji: 12 miesięcy. Hipoteza: b.d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi grupami (tj. DEX vs ITA).	Kryteria włączenia: • dorośli; • leczenie w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2017 r.; • leczenie zastrzykami doszkliskowymi DEX, ITA, RAN z powodu obrzęku płamki wtórnego do BRVO; • wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: • jaskra, nadciśnienie oczne, błona nadsiatkówkowa, trakcja szkliskowo-siatkówkowa; • centralna grubość płamki $< 250 \mu\text{m}$; • fotokoagulacja laserowa płamki w wywiadzie; • obszar niedokrwienia o średnicy > 10 tarcz; • iniekcja doszkliskowa w wywiadzie lub niedawna operacja oka (w czasie 6 mies.). Liczebność populacji: DEX: n = 16; ITA: n = 10; RAN: n = 17.	PK uwzględnione w analizie: • wynik BCVA; • zmiany strukturalne (CMT); • grubość naczyńówki podtwardówkowej (SFCT); • wyniki IOP; • profil bezpieczeństwa. PK nie uwzględnione w analizie: • wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej.
Ozok 2015 <u>Źródło finansowania:</u> grant instytucjonalny Research to Prevent Blindness (częściowe wsparcie finansowe)	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, porównawcze. W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu. Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych z rozpoznaniem CME, u których	Kryteria włączenia: • dorośli; • rozpoznanie CME wtórnego do RVO potwierdzone angiografią fluoresceinową;	PK uwzględnione w analizie: • wynik BCVA; • zmiany strukturalne (CMT); • wyniki IOP; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	w okresie od listopada 2009 r. do grudnia 2013 r. zmieniono leczenie z BEW na DEX Następnie chorych podzielono na dwie grupy w zależności od rozpoznania (BRVO, CRVO), dwie powstałe grupy podzielono następnie w zależności od przyjmowanego leczenia (DEX vs ITA). Analiza statystyczna: w porównaniu danych katerycznych zastosowano test chi-kwadrat lub test Fishera. Do analizy zmiennych ciągłych wykorzystano dwustronny test t-studenta lub analizę wariancji. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Interwencja: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji. Chorych początkowo leczono co najmniej trzema wstrzyknięciami BEW w monoterapii. Ponowne wstrzyknięcie któregośkolwiek z leków opierało się na utrzymywaniu się lub nawrocie CME wykazanym w spektralnej optycznej koherentnej tomografii. Komparator: ITA w dawce 4 mg/0,1 ml w postaci doszkliskowej iniekcji bez konserwantów. Leczenie wspomagające: 2 chorych w grupie ITA oraz 1 w grupie DEX wymagali operacji zaćmy, jeden chory w grupie ITA wymagał trabekulektomii. W przypadkach nadciśnienia ocznego w obu grupach kontrolowano IOP kroplami miejscowymi. Okres obserwacji: średnia (SD): <u>BRVO</u> - grupa DEX: 82,1 (40,3) tygodnia; - grupa ITA: 81,4 (30,4) tygodnia; <u>CRVO</u> - grupa DEX: 74,1 (29,8) tygodnia; - grupa ITA: 87,1 (23,7) tygodnia. Hipoteza: b.d.	- leczenie w okresie od listopada 2009 r. do grudnia 2013 r.; - leczenie doszkliskowymi iniekcjami BEW w dawce 1,25 mg/0,1 ml leczenia następnie leczenie DEX 0,7 mg lub ITA 4 mg/0,1 ml. Kryteria wykluczenia: - niedokrwienie plamki w angiografii fluoresceinowej; - laseroterapia ogniskowa/siatkowa w wywiadzie; - okres obserwacji krótszy niż 12 tygodni przed i po rozpoczęciu leczenia. Liczebność populacji: <u>BRVO</u> DEX + BEW: n=18; ITA + BEW: n=20; <u>CRVO</u> DEX + BEW: n=17; ITA + BEW: n=19.	PK nie uwzględnione w analizie: - wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej; - nie ekstrahowano wyników przed użyciem steroidów; - nie ekstrahowano danych dotyczących kosztów.
Yumusak 2016 <u>Źródło finansowania:</u> badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania	Badanie kohortowe, prospektywne, porównawcze. W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku (Turcja). Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu obrzęku plamki wtórnego do RVO. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych. Analiza statystyczna: porównania między grupami dla danych demograficznych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallis. Dla analiz wewnątrz badanych grup wykorzystano test Friedmana a test U Manna-Whitneya z korektą Bonferroniego wykorzystano	Kryteria włączenia: - dorośli; - cukrzyca i nadciśnienie tętnicze bez retinopatii; - brak wcześniejszego leczenia fotokoagulacją laserową; - stan refrakcji poniżej $\pm 3D$; - brak jaskry lub trakcji szklistkowo-plamkowej; - brak wcześniejszych iniekcji doszkliskowych; - brak przewlekłych chorób ogólnoustrojowych; - brak spożywania alkoholu lub palenia tytoniu. Kryteria wykluczenia: - wcześniejsze leczenie fotokoagulacją laserową; - jaskra lub trakcja szklistkowo-plamkowa;	PK uwzględnione w analizie: - grubość naczyniówki podtwardówkowej (SFCT). PK nie uwzględnione w analizie: - wyniki dla grupy RAN.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	do bardziej zaawansowanych analiz dla porównań parami. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Interwencja: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji. Wszystkie iniekcje doszkliskowe były wykonywane w sali operacyjnej w sterylnych warunkach. Po znieczuleniu miejscowym 0,5% roztworem okulistycznym chlorowodoru proparakainy, powieki oczyszczone 10% jodopowidonem. Rzęsy i spojówkę przepłukano 5% jodopiwidonem. Po sterylnym obłożeniu i założeniu wziernika na powiekę podano środek terapeutyczny wstrzykując doszkliskowo w kwadrant górno-skroniowy 4mm od rąbka źrenicy w oczach fakijnych i 3,5mm od rąbka źrenicy w oczach pseudofakijnych oraz afakijnych. Komparator: ITA w dawce 4 mg/ml w postaci doszkliskowej iniekcji. W badaniu stosowano również RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszkliskowej iniekcji. Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji miejscowo stosowano lomefloksacynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni. Okres obserwacji: 3 miesiące. Hipoteza: b.d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie testowano formalnej hipotezy statystycznej dla analizowanych grup (tj. DEX vs ITA).	• iniekcje doszkliskowe w wywiadzie; • przewlekłe choroby ogólnoustrojowe; • spożywanie alkoholu lub palenie tytoniu. Liczebność populacji: DEX: n = 10; ITA: n = 10; RAN: n = 15.	
Yumusak 2015 <u>Źródło finansowania:</u> badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania	Badanie kohortowe, retrospektywne, porównawcze. W badaniu liczba chorych odpowiada liczbie leczonych oczu. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku (Turcja). Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych z powodu obrzęku płamki wtórnego do BRVO w okresie od stycznia 2014 do stycznia 2015. Badane grupy (DEX, ITA, RAN) wyodrębniono na podstawie informacji dotyczących leczenia z kart chorych. Analiza statystyczna: porównania między grupami dla danych demograficznych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Kruskala-Wallisa, natomiast test U Manna-Whitneya z poprawką Bonferroniego zastosowano w zaawansowanej analizie porównań parami. Dla analiz wewnątrz badanych grup wykorzystano test Friedmana a test Wilcoxona z korektą Bonferroniego wykorzystano do bardziej zaawansowanych analiz dla porównań parami.	Kryteria włączenia: • dorośli; • leczenie w okresie od stycznia 2014 r. do stycznia 2015 r.; • leczenie tylko jednego oka; • brak operacji oka lub iniekcji do ciała szklistego w wywiadzie; • centralna grubość płamki $\geq 250 \mu\text{m}$ w OCT; • brak innych przyczyn utraty wzroku; • brak niedokrwienego obszaru o średnicy > 10 średnic tarczy; • brak leczenia fotokoagulacją laserową w wywiadzie. Kryteria wykluczenia: • adhezja szklistkowo-siatkówkowa; • błona epiretinalna w OCT. Liczebność populacji: DEX: n = 11; ITA: n = 10; RAN: n = 11.	PK uwzględnione w analizie: • wynik BCVA; • zmiany strukturalne (CMT); • wyniki IOP; • profil bezpieczeństwa. PK nie uwzględnione w analizie: • wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup wyniki dotyczące zmian wewnątrz grup tj. zmian wyniku w danym punkcie czasowym w grupie DEX/ITA względem wartości początkowej; • wyniki dla grupy RAN.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Interwencja: DEX w dawce 0,7 mg w postaci doszkliskowej iniekcji. Leczenie prowadzono od stycznia 2014 r. do stycznia 2015 r. Wszystkie iniekcje do ciała szklistego były wykonywane na sali operacyjnej w sterylnych warunkach. Po miejscowym znieczuleniu 0,5% roztworem okulistycznym chlorowodoru proparakainy, powieki oczyszczone 10% jodopowidonem. Rzęsy i spojówkę przepłukano 5% jodopowidonem. Po sterylnym obłożeniu i umieszczeniu wziernika na powieki, wstrzyknięto przyżyciowo badane interwencji do kwadrantu górno-skroniowego 4 mm od rąbka w oczach fakijnych i 3,5 mm od rąbka w oczach pseudofakijnych i afakijnych. Kryteriami ponownego wstrzyknięcia ocenianych interwencji były: progresja grubości płamki powyżej 250 μm lub spadek ostrości wzroku o 5 liter. Komparator: ITA w dawce 4 mg/ml oraz RAN w dawce 0,5 mg/0,05 ml w postaci doszkliskowej iniekcji. Leczenie wspomagające: po iniekcji ocenianych interwencji stosowano lomeflokscynę 0,3% 4 razy dziennie przez 5 dni. W grupie ITA u 60% chorych odnotowano wzrost IOP więc zastosowano miejscowe leki przeciwwjaskrowe dodatkowo u 20% chorych rozwinęła się zaćma przez co konieczne było wykonanie operacji. Okres obserwacji: mediana (zakres): 3 (2; 5) mies. Hipoteza: b.d. W badaniu ocenie poddano zmiany wyniku względem wartości początkowych w obrębie każdej z analizowanych grup. Nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej dla różnicy między analizowanymi grupami (tj. DEX vs ITA).		

Skróty: BCVA – (ang. best-corrected visual acuity) ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; BEW – bewacyzumab; CME – (ang. cystoid macular edema) torbielowaty obrzęk płamki; CMT – (ang. central macular thickness) centralna grubość płamki; CRVO – (ang. central retinal vein occlusion) zakrzepę żyły środkowej siatkówki; DEX – deksametazon; FFA – (ang. fundus fluorescein angiography) angiografia fluoresceinowa dna oka; IOP – (ang. intraocular pressure) ciśnienie śródgałkowe; ITA – triamcynolon podawany doszkliskowo; ME – (ang. macular edema) obrzęk płamki; OCT – (ang. Optical Coherence Tomography) optyczna tomografia koherentna; RAN – ranibizumab; RVO – (ang. Retinal Vein Occlusion) niedrożność żył siatkówki; SFCT – (ang. subfoveal choroidal thickness) podtwardówkowa grubość naczyniówki.

W poniższych tabelach przedstawiono dane demograficzne dla poszczególnych badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu Mishra 2018

Parametr	Grupa badana (DEX)	Grupa kontrolna (ITA)
Liczba chorych	20	20
Mężczyźni, n (%)	12 (60,0)	9 (45,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,6 (10,41)	57,9 (8,77)

Obecni palacze, n (%)	8 (40,0)	9 (45,0)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)	4 (20,0)	6 (30,0)
Hiperlipidemia w wywiadzie, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
BCVA, średnia (SD) [logMAR]	1,06 (0,13)	0,99 (0,15)
CMT, średnia (SD) [μm]	551 (17,16)	547,5 (13,79)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD) [mmHg]	16,7 (1,16)	16,1 (2,60)

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu Dikel 2019

Parametr		DEX	ITA	RAN
Liczba chorych		16	10	17
Wiek, średnia (SD) [lata]		57,25 (17,06)	66,10 (2,13)	67,65 (10,0)
Mężczyźni, n (%)		5 (31,3)	4 (40,0)	6 (35,3)
Choroba układowa w wywiadzie, n (%)	Ogółem	11 (68,8)	6 (60,0)	11 (64,7)
	Cukrzyca	3 (18,8)	0 (0,0)	1 (5,9)
	Nadciśnienie	5 (31,3)	3 (30,0)	5 (29,4)
	Cukrzyca+ Nadciśnienie	3 (18,8)	3 (30,0)	5 (29,4)
Leczenie laserem w wywiadzie, n (%)		6 (37,5)	4 (40,0)	3 (17,6)
Liczba iniekcji, średnia (SD)		1,88 (0,62)	2,90 (0,57)	2,35 (1,00)
Liczba iniekcji, n (%)	1	4 (25,0)	0 (0,0)	4 (23,5)
	2	10 (62,5)	2 (20,0)	5 (29,4)
	3	2 (12,5)	7 (70,0)	6 (35,2)
	4	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (5,8)
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,8)
Stan soczewki, n (%)	Fakijna z soczewką przroczystą	6 (37,5)	0 (0,0)	5 (29,4)
	Fakijna ze zmętnieniem soczewki	6 (37,5)	6 (60,0)	8 (47,1)
	Pseudofakijna	4 (25)	4 (40,0)	4 (23,5)

Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu Ozkok 2015

Parametr	BRVO		CRVO	
	DEX+BEW	ITA+BEW	DEX+BEW	ITA+BEW
Liczba chorych	18	20	17	19
Wiek, średnia (SD) [lata]	69,9 (10,8)	66,2 (13,3)	75,7 (11)	73,3 (12,7)
Mężczyźni, n (%)	11 (61,1)	10 (50,0)	10 (58,8)	8 (42,1)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)	14 (77,8)	11 (55,0)	10 (58,8)	13 (68,4)
Cukrzyca w wywiadzie, n (%)	5 (27,8)	3 (15,0)	6 (35,3)	4 (21,1)

Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu Yumusak 2016

Parametr		DEX	ITA	RAN
Liczba chorych		10	10	15
Wiek, średnia (SD) [lata]		60,5 (14,7)	62,4 (4,6)	61,8 (5,5)
Mężczyźni, n (%)		5 (50,0)	5 (50,0)	7 (46,7)
Choroba układowa w wywiadzie, n (%)	Cukrzyca	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (6,7)
	Nadciśnienie	4 (40,0)	7 (70,0)	6 (40,0)
	Cukrzyca + nadciśnienie	4 (40,0)	1 (10,0)	4 (26,7)
	Brak	0 (0,0)	2 (20,0)	4 (26,7)
Stan soczewki, n (%)	Fakijna	7 (70,0)	10 (100,0)	12 (80,0)
	Pseudofakijna	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (20,0)
Typ RVO, n (%)	BRVO	5 (50,0)	8 (80,0)	7 (46,7)
	CRVO	5 (50,0)	2 (20,0)	8 (53,3)

Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu Yumusak 2015

Parametr		DEX	ITA	RAN
Liczba chorych		11	10	11
Wiek, mediana (zakres) [lata]		70 (48; 76)	64,5 (61; 72)	62 (48; 81)
Mężczyźni, n (%)		5 (45,5)	5 (50,0)	5 (45,5)
Liczba iniekcji, mediana (zakres)		1 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 4)
Czas trwania obserwacji, średnia (SD) [miesiące]		2,9 (1,5)	3,00 (1,49)	3,09 (1,81)

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań eksperymentalnych z grupą kontrolną w skali Jadad (Jadad 1996). Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2) (RoB-2.0 Cochrane 2019, Higgins 2023). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (Wells 2000), a badania jednoramienne w skali IHE (skala IHE). Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook (Cook 1997). Dodatkowo jakość przeglądów włączonych do AKL Wnioskodawcy oceniono na podstawie skali AMSTAR II (narzędzia służącego do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Shea 2017).

W ramach oceny badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy badanie RCT Mishra 2018 oceniono w skali Jadad (2/5 możliwych pkt - brak informacji na temat zaślepienia, brak opisu zaślepienia, brak opisu randomizacji) oraz w skali RoB (umiarkowane ryzyko). Pozostałe badania włączone do analizy oceniono w skali NOS, gdzie badania Dikel 2019, Ozkok 2015 oraz Yumusak 2016 otrzymały maksymalną ilość pkt w poszczególnych domenach, a badanie Yumusak 2015 uzyskało 8/9 pkt (brakujący pkt dotyczył domeny punktów końcowych).

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której praca Tang 2024 uzyskała wynik umiarkowanej jakości, a prace Carnevali 2024 oraz Cornish 2023 uzyskały wynik bardzo niskiej jakości.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych prowadzonych w okresie obserwacji dłuższym niż 12 miesięcy. W analizie przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z włączonych badań. Należy jednak podkreślić, iż jest to sytuacja charakterystyczna dla steroidów podawanych w chorobach oczu.;
- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DEX vs ITA oparto na badaniach obserwacyjnych o stosunkowo małej liczbie włączonych chorych oraz na badaniu RCT o relatywnie niskiej jakości. Niemniej jednak odnalezione badania pozwalają ocenić skuteczność i bezpieczeństwo badanej interwencji względem

przyjętego komparatora odwzorowując również rzeczywistą praktykę kliniczną, należy więc uznać je za odpowiednie źródło danych.;

- Ze względu na ryzyko błędu związanego z małą liczebnością chorych w grupach, odstąpiono od samodzielnego obliczenia różnic między grupami DEX oraz ITA. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniach włączonych w ramach porównania bezpośredniego autorzy na ogół podawali informacje na temat istotności różnic między grupami wraz z p-wartościami.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

Porównanie DEX vs ITA

- *Mishra 2018:*
 - na wyniki dotyczące redukcji CMT może wpływać włączenie do badania chorych z krótszym czasem trwania ME <3 miesiące, co wpływa na lepsze rokowanie;
 - w badaniu nie podano opisu randomizacji oraz informacji na temat zaślepienia. Niemniej jest to badanie randomizowane przeprowadzone dla bezpośredniego porównania DEX z komparatorem.;
- W przypadku badań Dikel 2019, Ozkok 2015 i Yumusak 2015 retrospektywny charakter danych oraz w przypadku badań Dikel 2019, Ozkok 2015, Yumusak 2015 i Yumusak 2016 ograniczoną liczebność próby w grupach w dostępnych badaniach oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (3-6 mies.). Warto jednak zaznaczyć, że badania te przedstawiają wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa DEX z ITA stosowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w analizowanej populacji chorych, natomiast ChPL Ozurdex zaleca podanie interwencji co 6 mies.

Badanie rejestracyjne GENEVA (stanowiące uzupełnienie analizy)

- Chorzy z CRVO nie byli badani pod kątem choroby perfuzyjnej lub niedokrwiennej. Obecność osób z chorobą niedokrwinną mogła spowodować nieznaczne niedoszacowanie korzyści z leczenia w większej populacji chorych z chorobą perfundowaną. Stosunkowo dobre widzenie (20/200) w populacji chorych na początku badania sugeruje, że u większości chorych występowała choroba perfuzyjna, ale rozwój neowaskularyzacji u 2,6% chorych w grupie leczenia pozorowanego sugeruje, że przynajmniej niektórzy chorzy mieli chorobę niedokrwinną.;
- U chorych, którzy nie otrzymali drugiego implantu DEX, po 6 mies. przerwano monitorowanie pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że większość chorych kontynuowała leczenie i w 180. dniu w ramach otwartej części badania otrzymała drugi implant DEX.

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z zapisami uzgodnionego PL wnioskowaną populację docelową dla DEX stanowią pacjenci po niepowodzeniu BEW tj. pacjenci stosujący DEX w ramach II linii leczenia. W obrębie badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy wyłącznie publikacja Ozkok 2015 uwzględniała pacjentów, u których zmieniono leczenie z BEW na DEX. W kryteriach włączenia do przedłożonych badań nie uwzględniono również przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia BEW, tj. wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ostatnich 6 miesiącach oraz istnienia ryzyka zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego.
- Wnioskodawca nie podjął próby zestawienia ocenianej interwencji z fotokoagulacją, jako terapią alternatywną mogącą stanowić komparator w niniejszej analizie klinicznej (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).
- W opinii analityków Agencji w ramach schematu PICOS należało także uwzględnić punkty końcowe związane z jakością życia i objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes).
- Dostępne wyniki pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, retrospektywnych oraz serii przypadków. Brak jest wysokiej jakości, w tym prospektywnych oraz randomizowanych badań porównujących bezpośrednio DEX z innymi strategiami terapeutycznymi po niepowodzeniu BEW.
- Większość dostępnych wyników z włączonych do analizy badań obejmuje krótkoterminową obserwację (na ogół od 3 do 6 miesięcy), co utrudnia możliwość długoterminowej oceny skuteczności leczenia oraz profilu bezpieczeństwa terapii DEX w ocenianym wskazaniu.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

W AKL Wnioskodawcy ekstrakcja danych odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych. Ekstrahowano dane dla okresu obserwacji wynoszącego 6 oraz 12 miesięcy, zgodnego z zaleceniami odnośnie podań DEX z ChPL Ozurdex. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące. Wnioskodawca wskazuje, iż nie odczytywano samodzielnie wartości z wykresów, ze względu na ryzyko błędu. Wnioskowanie o istotności statystycznej oparto o p-wartości podane przez autorów publikacji. W przypadku braku p-wartości, jedynie dla danych dychotomicznych oceniano istotność statystyczną w oparciu o parametr RD.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR).

Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0. Nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DEX względem ITA u pacjentów z rozpoznaniem ME wtórnego do RVO.

Wyniki badania rejestracyjnego GENEVA stanowiącego uzupełnienie analizy klinicznej przedstawiono w zał. 12.1.-12.3. AKL Wnioskodawcy. Ponadto wyniki opracowań wtórnych zostały przedstawione w formie tabelarycznej w zał. 12.7. AKL Wnioskodawcy, natomiast wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej w rozdz. 7. oraz zał. 12.4. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Mishra 2018

BCVA

Poprawa ostrości wzroku niezależnie od podanego steroidu była zbliżona, a różnice między DEX i ITA w obydwu okresach obserwacji nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 0,477 vs 0,389 w grupie ITA, $p=0,5828$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Mediana wartości BCVA [Mishra 2018]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Mishra 2018	0**	CRVO	1,079 (b/d)	20	1,0395 (b/d)	20	NIE p=0,3920
	3 mies.		0,477 (b/d)	20	0,477 (b/d)	20	NIE p=0,6990
	6 mies.		0,477 (b/d)	20	0,389 (b/d)	20	NIE p=0,5828

*wartość podana przez autorów publikacji;

**rozpoczęcie badania.

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT było wyższe w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 232 vs 230 w grupie ITA, $p=0,4244$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Mediana wartości CMT [Mishra 2018]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość CMT [μm]							
Mishra 2018	0**	CRVO	555 (b/d)	20	552 (b/d)	20	NIE p=0,5362
	3 mies.		270 (b/d)	20	240 (b/d)	20	NIE p=0,6201
	6 mies..		232 (b/d)	20	230 (b/d)	20	NIE p=0,4244

Niniejsze wyniki opisano w badaniu Mishra 2018 jako średnia, jednak zgodnie z opisem analizy statystycznej w publikacji oraz sposobem przedstawiania pozostałych danych, z dużym prawdopodobieństwem są to mediany. Nie odnaleziono jednak oficjalnej erraty do badania, na podstawie której możliwe byłoby potwierdzenie tego faktu.

*wartość podana przez autorów publikacji;

**rozpoczęcie badania.

Dikel 2019

W badaniu nie zastosowano ścisłych kryteriów dla dawki nasycającej. Kryteriami powtórnego wstrzyknięcia były: progresja CMT $\geq 300 \mu\text{m}$ lub utrzymująca się lub zwiększona ilość płynu w warstwie śródsiatkówkowej lub podsiatkówkowej na podstawie wyników optycznej koherentnej tomografii wraz ze spadkiem ostrości widzenia o 5 liter.

W badaniu liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Średnia liczba wstrzyknięć była znacząco wyższa w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX (2,9 vs 1,8). Podczas rocznego okresu obserwacji zabieg fotokoagulacji laserowej typu „scatter” wykonano w obszarach niedokrwiennych u 37,5% i 40% chorych odpowiednio w grupie DEX i ITA ($p=0,345$).

BCVA

Ostrość wzroku na początku badania była podobna w obu analizowanych grupach. W okresie obserwacji wynoszącym 3., 6. oraz 12. mies. raportowano lepszą średnią wartość BCVA w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 0,34 (0,49) vs 0,48 (0,56) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

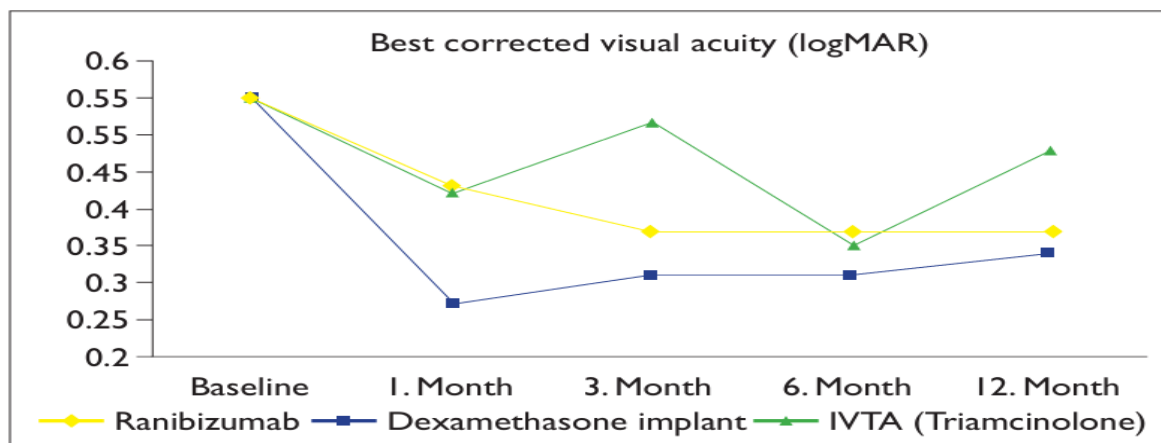
Tabela 22. Średnia wartość BCVA [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Dikel 2019	0*	BRVO	0,55 (0,67)	16	0,55 (0,63)	10	b/d
	3 mies.		0,31 (0,50)^	16	0,52 (0,88)^^	10	b/d
	6 mies.		0,31 (0,48)^	16	0,35 (0,53)^^	10	b/d
	12 mies.		0,34 (0,49)^	16	0,48 (0,56)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania;

^redukcja średniej wartości BCVA względem wartości początkowej była znamienne statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,004$, $p=0,020$, $p=0,046$) zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy;

^^redukcję średniej wartości BCVA względem wartości początkowej odnotowano w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,602$, $p=0,030$, $p=0,261$) – jedynie w 6. miesiącu obserwacji różnica była istotna statystycznie, zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy.



Rycina 1. Zmiana wartości BCVA w czasie badania [Dikel 2019]

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT w 3. mies. było porównywalne w obu grupach, natomiast w 6. i 12. miesiącu raportowano korzystniejsze wyniki dotyczące zmniejszenia obrzęku plamki w grupie DEX (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 344,7 (89,4) vs 393,2 (95,9) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

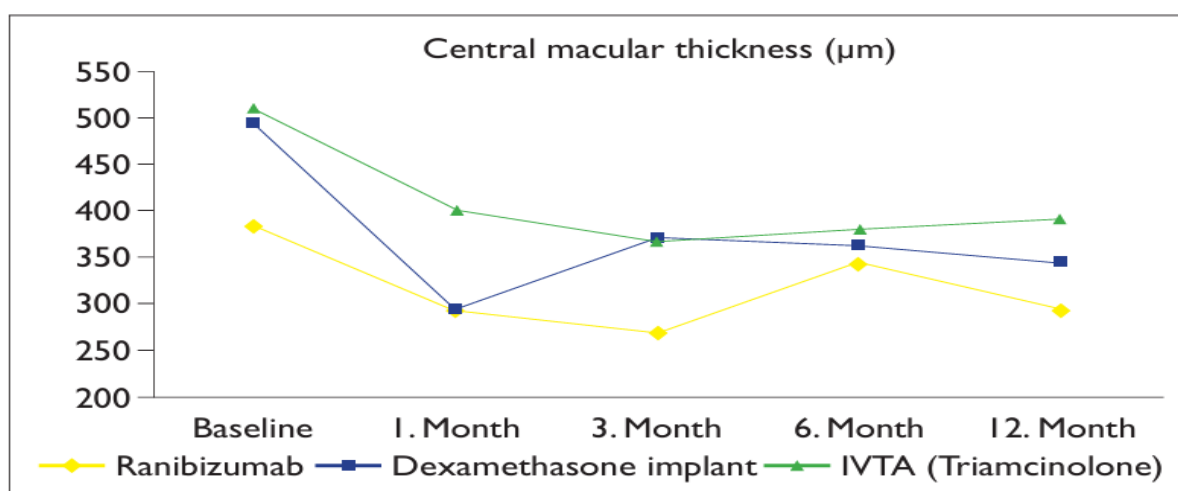
Tabela 23. Średnia wartość CMT [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość CMT [µm]							
Dikel 2019	0*	BRVO	495,6 (100,4)	16	515,5 (133,2)	10	b/d
	3 mies.		371,8 (141,0)^	16	367,5 (105,3)^^	10	b/d
	6 mies.		364,9 (134,5)^	16	379,5 (71,9)^^	10	b/d
	12 mies.		344,7 (89,4)^	16	393,2 (95,9)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania;

^redukcja średniej wartości CMT względem wartości początkowej była znamienna statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,008$, $p=0,008$, $p=0,001$), zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy;

^^redukcja średniej wartości CMT względem wartości początkowej była znamienna statystycznie w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,022$, $p=0,047$, $p=0,044$), zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy.



Rycina 2. Zmiana wartości CMT w czasie badania [Dikel 2019]

SFCT

W czasie badania raportowano niższe wartości SFCT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, wskazujące na wyższą skuteczność terapii DEX (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 196,6 (38,4) vs 222,6 (34,6) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

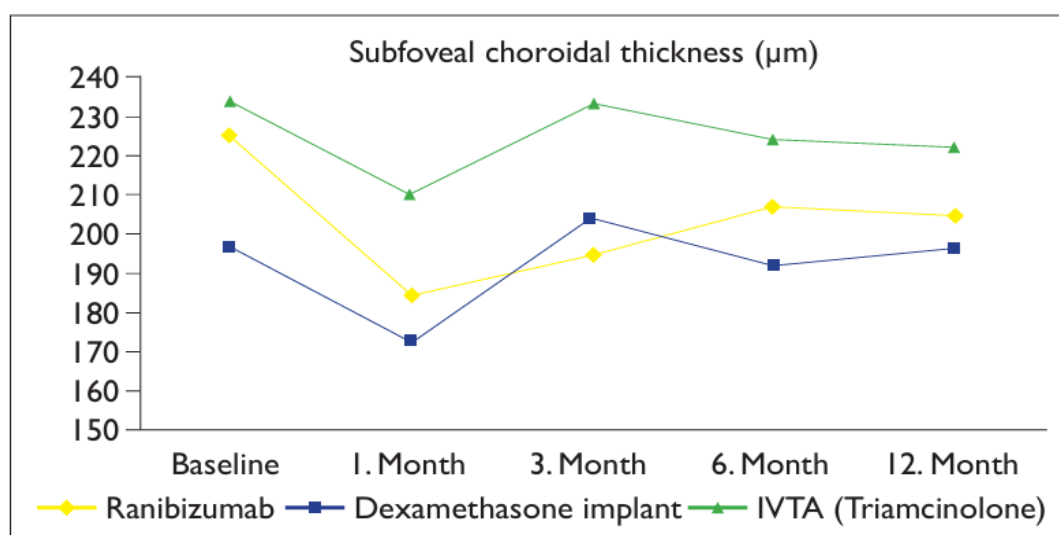
Tabela 24. Średnia wartość SFCT [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość SFCT [µm]							
Dikel 2019	0*	BRVO	197,2 (28,6)	16	234,3 (15,1)	10	b/d
	3 mies.		204,4 (41,6)^	16	234,2 (23,2)^^	10	b/d
	6 mies.		191,8 (36,0)^	16	224,4 (34,3)^^	10	b/d
	12 mies.		196,6 (38,4)^	16	222,6 (34,6)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania;

^nie odnotowano istotnej zmiany w średniej wartości SFCT w porównaniu z wartością w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,756$, $p=0,352$, $p=0,170$), zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy;

^^nie odnotowano istotnej zmiany w średniej wartości SFCT w porównaniu z wartością w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,893$, $p=0,213$, $p=0,102$), zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy.



Rycina 3. Zmiana wartości SFCT w czasie badania [Dikel 2019]

Ozkok 2015

W badaniu średni całkowity czas trwania obserwacji chorych wynosił odpowiednio dla BRVO $82,1 \pm 40,3$ tygodnia w grupie DEX oraz $81,4 \pm 30,4$ tygodnia w grupie ITA; dla CRVO $74,1 \pm 29,8$ tygodnia w grupie DEX oraz $87,1 \pm 23,7$ tygodnia w grupie ITA.

Stosowanie bewacyzumabu przerwano po rozpoczęciu podawania steroidów odpowiednio dla BRVO u 10 (55,6%) chorych w grupie DEX oraz 7 (35,0%) chorych w grupie ITA; dla CRVO: u 11 (64,7%) chorych w grupie DEX oraz 6 (31,6%) chorych w grupie ITA.

Średnia liczba wstrzyknięć steroidów w grupie DEX oraz ITA wynosiła odpowiednio 1,4 oraz 2,1 w grupie BRVO; 1,6 oraz 2,6 w grupie CRVO.

BCVA**Średnia wartość BCVA**

Poprawa ostrości wzroku zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu była podobna, a różnice między DEX oraz ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 0,36 (b/d) vs 0,36 (b/d) w grupie ITA, $p=0,920$ oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 0,72 (b/d) vs 0,64 (b/d) w grupie ITA, $p=0,496$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Średnia wartość BCVA [Ozkok 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość BCVA [logMAR]							
Ozkok 2015	0**	BRVO	0,44 (b/d)	18	0,40 (b/d)	20	NIE p=0,405
		CRVO	0,75 (b/d)	17	0,71 (b/d)	19	NIE p=0,678
	~2 lata^	BRVO	0,36 (b/d)	18	0,36 (b/d)	20	NIE p=0,920
		CRVO	0,72 (b/d)	17	0,64 (b/d)	19	NIE p=0,496

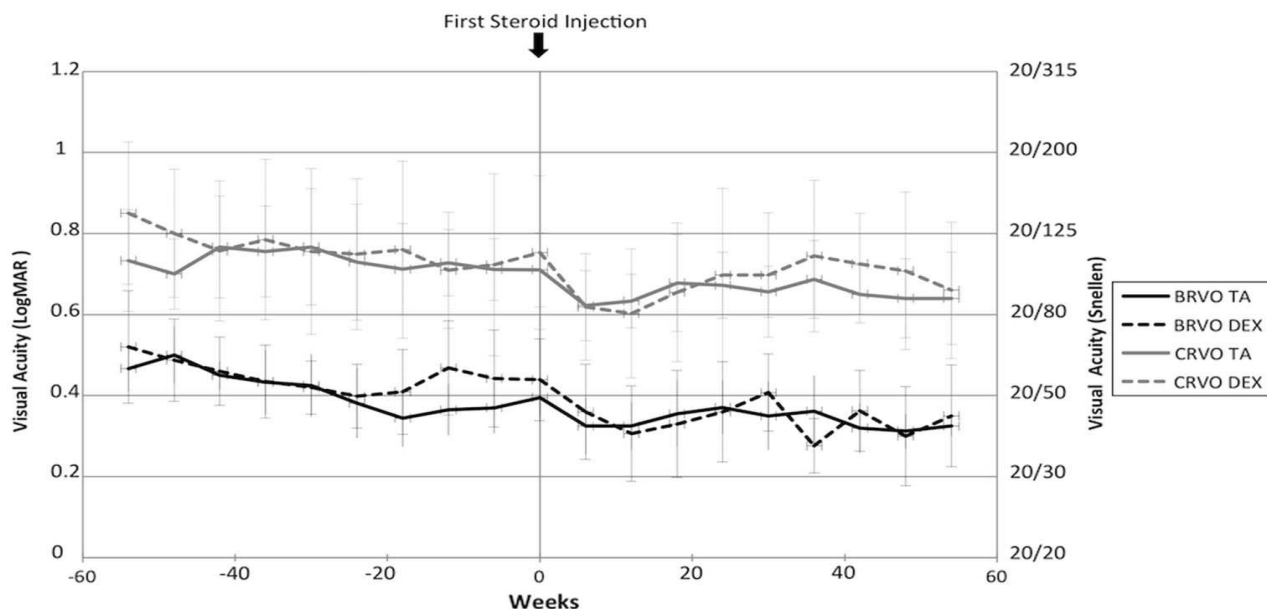
*wartość podana przez autorów publikacji;

**rozpoczęcie badania;

^szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej.

Wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową nieznacznie wzrosła po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów we wszystkich grupach, jednak wzrost w 6. tygodniu był istotny statystycznie tylko w grupie z CRVO leczonej ITA, a w pozostałych grupach po 12 tygodniach ($p<0,05$).

Średnie wartości ostrości wzroku przed i po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów przedstawiono na rycinie poniżej.

**Rycina 4. Średnia wartość BCVA w czasie trwania badania [Ozkok 2015]****Zmiana ostrości wzroku – częstość występowania uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter**

W przypadku uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między DEX a ITA, zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiana ostrości wzroku [Ozkok 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Uzysk ≥3 linii liter									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO	3 (16,7)	18	1 (5,0)	20	3,80 (0,36; 40,34)	0,12 (-0,08; 0,31)	NIE p=0,522
		CRVO	1 (5,9)	17	3 (15,8)	19	0,33 (0,03; 3,55)	-0,10 (-0,30; 0,10)	NIE p=0,637
Utrata ≥3 linii liter									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO	1 (5,6)	18	1 (5,0)	20	1,12 (0,06; 19,28)	0,01 (-0,14; 0,15)	NIE p=0,939
		CRVO	2 (11,8)	17	2 (10,5)	19	1,13 (0,14; 9,07)	0,01 (-0,19; 0,22)	NIE p=0,954

*wartość podana przez autorów publikacji;

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej.**CMT**

Zmniejszenie obrzęku w oparciu o wartość CMT zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu, było zbliżone. Różnice między DEX a ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 310,3 (b/d) vs 311,6 (82,3) w grupie ITA, p=0,933 oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 330,1 (93,1) vs 327,5 (86,2) w grupie ITA, p=0,933).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnia wartość CMT [Ozkok 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość CMT [µm]							
Ozkok 2015	0**	BRVO	467,8 (124,5)	18	499,5 (78)	20	NIE p=0,360
		CRVO	518,2 (160,2)	17	549,9 (92,1)	19	NIE p=0,480
	~2 lata^	BRVO	310,3 (b/d)	18	311,6 (82,3)	20	NIE p=0,962
		CRVO	330,1 (93,1)	17	327,5 (86,2)	19	NIE p=0,933

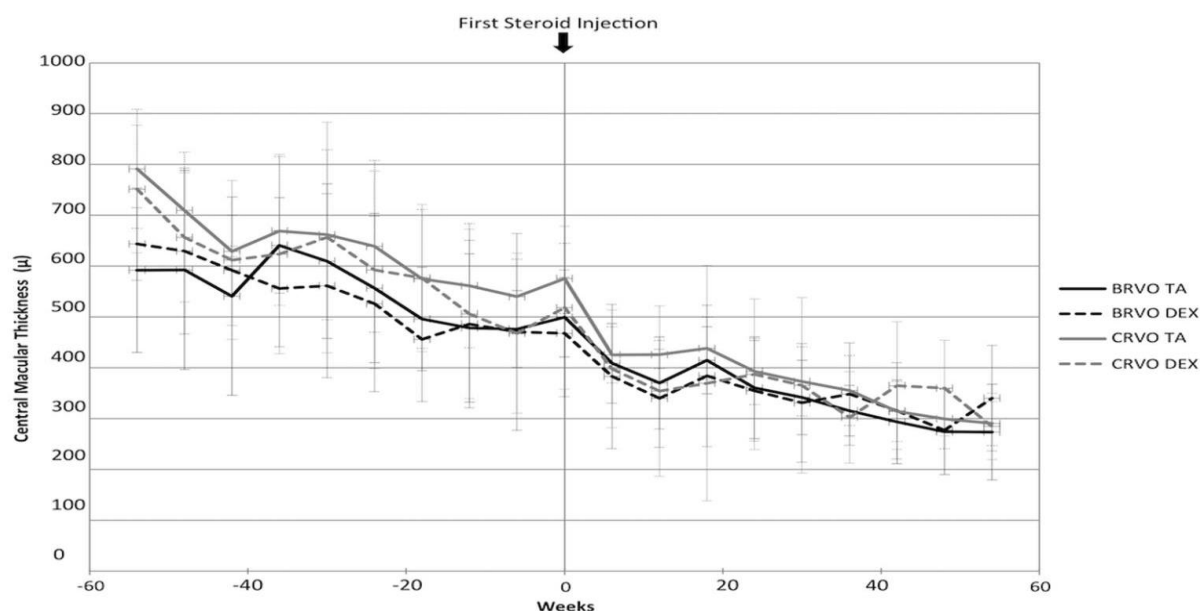
*wartość podana przez autorów publikacji;

**rozpoczęcie badania;

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano powyżej.

W czasie trwania badania od momentu rozpoczęcia leczenia steroidami średnia wartość CMT malała. Zmniejszenie wartości CMT było istotne statystycznie we wszystkich grupach (p<0,05).

Średnie wartości CMT przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 5. Średnia wartość CMT w czasie trwania badania [Ozkok 2015]

Yumusak 2016

W badaniu liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Zarówno w grupie DEX, jak i w grupie ITA mediana liczby wstrzyknięć wynosiła 1 (zakres dla DEX: 1; 1, dla ITA 1; 2).

Grubości naczyńiówki oka

Grubość naczyńiówki u wszystkich chorych zmierzono za pomocą EDI-OCT. Następnie technicy ręcznie narysowali granice naczyńiówki i twardówki przy pomocy oprogramowania. Granice dla pomiarów grubości naczyńiówki ograniczały błonę Brucha między punktami podtwardówkowymi (SF) do 500 i 1 500 µm w obszarze nosowym (N_{500} , N_{1500}) oraz 500 i 1 500 µm w obszarze skroniowym (T_{500} , T_{1500}). W analizach wykorzystano wartości średnie.

Porównania pomiędzy grupami wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść grupy DEX w porównaniu z grupą ITA w pomiarach N_{1500} w pierwszym miesiącu obserwacji oraz w pomiarach SF, N_{500} i N_{1500} w 3 miesiącu obserwacji ($p < 0,05$). W obu analizowanych grupach wykazano również istotne statystycznie różnice wartości SF, N_{500} i N_{1500} w porównaniu z wartościami początkowymi.

Dodatkowo, jak wskazali autorzy badania, nie stwierdzono istotnych zmian grubości naczyńiówki w analizach pod względem stanu soczewki, rodzaju niedrożności lub towarzyszących chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Średnia grubość naczyńiówki [Yumusak 2016]

Badanie	OBS	Populacja	Granice dla pomiarów grubości naczyńiówki	DEX		ITA		IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Grubość naczyńiówki oka [μm]**								
Yumusak 2016	0^	RVO	SF	201,3 (58,1)	10	361,3 (331,3)	10	b/d
	3 mies.			172,7 (64,0)		212,3 (34,0)		TAK p<0,05
	0^		N ₅₀₀	200,3 (57,3)		320,2 (291,9)		b/d
	3 mies.			177,0 (66,2)		211,8 (34,3)		TAK p<0,05
	0^		N _{1 500}	197,8 (50,349)		273,5 (220,1)		b/d
	3 mies.			185,00 (57,8)		192,7 (35,0)		b/d
	0^		T ₅₀₀	202,6 (56,1)		319,4 (321,8)		b/d

Badanie	OBS	Populacja	Granice dla pomiarów grubości naczyńwki	DEX		ITA		IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
	3 mies.			171,7 (60,8)		209,1 (b/d)		b/d
	0^			210,4 (48,2)		319,1 (312,2)		b/d
	3 mies.		T _{1 500}	181,1 (57,6)		220,7 (47,5)		b/d

N – obszar nosowy, T – obszar skroniowy, SF – punkty podtwardówkowe;

*wartość podana przez autorów publikacji;

**w obu grupach wykazano istotne statystycznie ($p < 0,005$) różnice wartości SF, N₅₀₀ i N_{1 500} w porównaniu z wartościami początkowymi;

^rozpoczęcie badania.

Yumusak 2015

W badaniu kryteria powtórnej iniekcji określono jako progresję w grubości plamki $>250 \mu\text{m}$ lub spadek ostrości wzroku o 5 liter. W badaniu liczba chorych w grupach odpowiadała liczbie leczonych oczu. Zarówno w grupie DEX, jak i w grupie ITA mediana liczby wstrzyknięć wynosiła 1 (zakres: 1; 2). Tylko jeden chory w grupie DEX otrzymał 2 wstrzyknięcia. Wszystkie iniekcje do ciała szklistego były wykonywane na sali operacyjnej w sterylnych warunkach.

BCVA

Poprawa ostrości wzroku była podobna w obu analizowanych grupach (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 0,52 [0,00; 1,69] vs 0,49 [0,15; 1,00] w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji w grupie DEX wartość BCVA oceniona względem wartości początkowej wzrosła w 8 przypadkach, zmniejszyła się u 2 chorych i pozostała niezmienną u 1 chorego. Natomiast w grupie ITA wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową pozostała niezmienną u 1 chorego, wzrosła w przypadku 7 chorych oraz uległa obniżeniu u 2 chorych. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

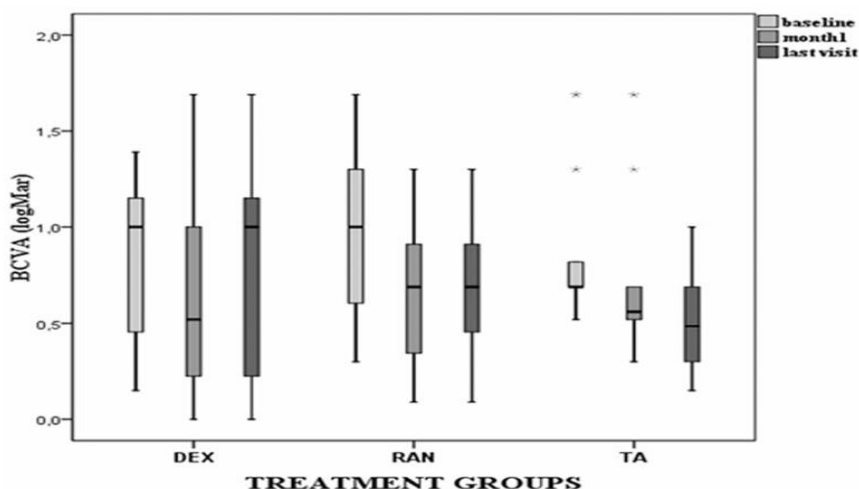
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Mediana wartości BCVA [Yumusak 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość BCVA [logMAR]*							
Yumusak 2015	0**	BRVO	0,69 (0,15; 1,39)	11	0,69 (0,52; 1,69)	10	b/d
	3 mies.		0,52 (0,00; 1,69)		0,49 (0,15; 1,00)		b/d

*w opisie wyników autorzy podawali wynik jako średnią, jednak w tabeli przedstawionej w publikacji wskazano, że jest to mediana, przyczyna rozbieżności nieznana;

**rozpoczęcie badania.



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany.

Rysunek 6. Zmiana wartości BCVA w czasie badania [Yumusak 2015]

CMT

W 3. miesiącu obserwacji raportowano wyższą wartość CMT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 352 [254; 762] vs 299 [236; 423] w grupie ITA), przy czym w badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Według informacji podanych przez autorów publikacji wartość CMT w grupie DEX oceniana za pomocą OCT nie uległa zmianie względem wartości początkowej u 1 chorego, wzrosła w przypadku 2 chorych oraz zmniejszyła się w 8 przypadkach. W grupie ITA wartość CMT oceniana względem wartości początkowej za pomocą OCT zmniejszyła u wszystkich chorych z wyjątkiem j1 chorego, u którego wartość ta pozostała niezmienną. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

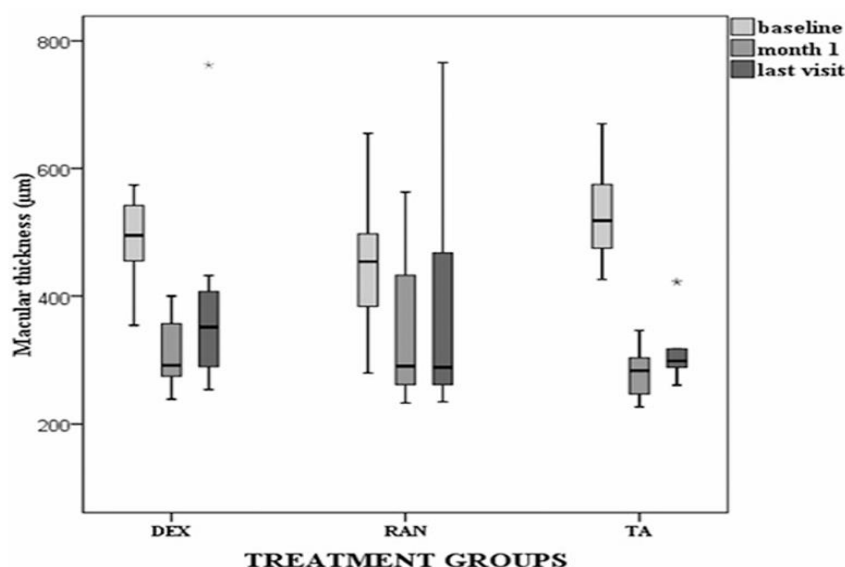
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Mediana wartości CMT [Yumusak 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość CMT [µm]*							
Yumusak 2015	0**	BRVO	495 (355; 733)	11	518 (426; 670)	10	b/d
	3 mies.		352 (254; 762)		299 (236; 423)		b/d

*w opisie wyników autorzy podawali wynik jako średnią, jednak w tabeli przedstawionej w publikacji wskazano, że jest to mediana, przyczyna rozbieżności nieznaną;

**rozpoczęcie badania.



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany.

Rycina 7. Zmiana wartości CMT w czasie badania [Yumusak 2015]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mishra 2018

W okresie badania w analizowanych grupach nie odnotowano przypadków zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z procedurą iniekcji, takie jak męty w ciele szklonym i krwotok spojówkowy, wystąpiły w podobnej liczbie oczu w obu grupach.

IOP

W czasie badania raportowano niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. Istotne statystycznie wyniki na korzyść DEX raportowano w 3. oraz 6. miesiącu obserwacji.

W grupie ITA leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe rozpoczęto w 12 oczach (60%). W 5 oczach (41,6%) IOP wynosiło >35 mmHg. W przypadku 8 oczu (66,6%) konieczne było stosowanie leczenia wspomagającego w postaci kropli do oczu. W tych oczach IOP nie uległo normalizacji przed upływem 6 miesięcy,

a różnica w porównaniu z wartością początkową pozostała istotna statystycznie. W grupie DEX konieczność zastosowania leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe zaistniała w 5 oczach (25%) w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji. W grupie DEX IOP wynosiło <26 mmHg i szybko poddało się leczeniu za pomocą leków przeciwwjaskrowych. Do 3. miesiąca w grupie DEX różnica w IOP była istotna statystycznie w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak do 6. miesiąca IOP wróciło do wartości początkowych. Względne ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku grupy ITA było 2,4 razy wyższe w porównaniu z DEX, a różnica między grupami w wysokości IOP była istotna statystycznie w 3. i 6. mies. na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Mediana wartości IOP [Mishra 2018]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS*
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Mishra 2018	0**	CRVO	17 (b/d)	20	15 (b/d)	20	NIE p=0,4144
	3 mies.		18 (b/d)	20	26 (b/d)	20	TAK p=0,0354
	6 mies.		16 (b/d)	20	25 (b/d)	20	TAK p=0,0110

*wartość podana przez autorów publikacji;

**rozpoczęcie badania.

Progresja zaćmy

Spośród oczu z soczewką fakijną na początku badania nowe zmętnienie soczewki lub progresję istniejącego zmętnienia do 6. mies. obserwacji zgłoszono w 7 gałkach ocznych (35%) w grupie ITA oraz w 2 (10%) gałkach ocznych w grupie DEX. W grupie ITA 5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji.

Autorzy publikacji wskazali, iż względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku grupy ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,25 (95% CI: -0,50; -0,003)].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Częstość progresji zaćmy [Mishra 2018]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmętnienie soczewki (nowe lub pogorszenie istniejącego)										
Mishra 2018	6 mies.	CRVO	2 (10,0)	20	7 (35,0)*	20	0,21 (0,04; 1,16)	-0,25 (-0,50; -0,003)	4 (2; 334)	TAK

*5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji.

Dikel 2019

IOP

W 3. miesiącu obserwacji raportowano niższą wartość IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA (średnia (SD) równa 18,19 (5,47) w grupie DEX vs 19,50 (4,88) w grupie ITA), w 6. miesiącu wyniki były porównywalne (średnia (SD) równa 17,44 (4,18) w grupie DEX vs 17,00 (3,46) w grupie ITA), natomiast w 12. miesiącu obserwowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (średnia (SD) równa 16,06 (2,96) w grupie DEX vs 14,10 (3,46) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

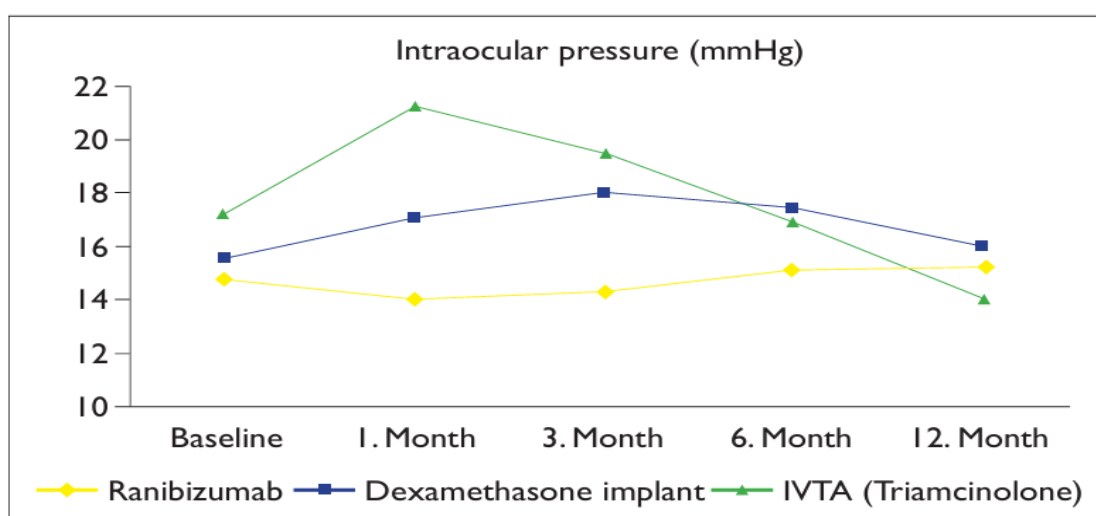
Tabela 33. Średnia wartość IOP [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Dikel 2019	0*	BRVO	15,56 (3,69)	16	17,20 (2,04)	10	b/d
	3 mies.		18,19 (5,47)^	16	19,50 (4,88)^^	10	b/d
	6 mies.		17,44 (4,18)^	16	17,00 (3,46)^^	10	b/d
	12 mies.		16,06 (2,96)^	16	14,10 (3,64)^^	10	b/d

*rozpoczęcie badania;

^wzrost średniej wartości IOP względem wartości początkowej odnotowano w 3., 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,032$, $p=0,031$, $p=0,531$) – najwyższe IOP odnotowano w 3. miesiącu, a w kolejnych zaobserwowano tendencję spadkową, zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy;

^^wzrost średniej wartości IOP względem wartości początkowej odnotowano w 3. miesiącu a redukcję w 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,042$, $p=0,752$, $p=0,011$) – najwyższe IOP odnotowano w 1. Miesiącu (rycina poniżej), a w kolejnych zaobserwowano tendencję spadkową, zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy.



Rycina 8. Zmiana wartości IOP w czasie badania [Dikel 2019]

Istotne zwiększenie wartości IOP raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [RD = -0,11 (95% CI: -0,45; 0,23)].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Częstość wystąpienia istotnego zwiększenia IOP [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Istotne zwiększenie IOP^									
Dikel 2019	12 mies.	BRVO	3 (18,8)	16	3 (30,0)	10	0,54 (0,09; 3,41)	-0,11 (-0,45; 0,23)	NIE

^18,8% chorych w grupie DEX i 30% chorych w grupie ITA wymagało stosowania leków przeciwjaskrowych. We wszystkich przypadkach wzrost IOP można było kontrolować za pomocą pojedynczej kropli leku. U wszystkich chorych z soczewkami fakijnymi w grupie ITA występowało zmętnienie soczewki na początku badania.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W przypadku chorych z zaćmą fakijną wskaźniki progresji choroby wynosiły odpowiednio 8,3% i 50% w grupach DEX i ITA [RD = -0,42 (95% CI: -0,85; 0,01)]. Odsetek chorych, którzy przeszli operację zaćmy był wyższy w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,24 (95% CI: -0,55; 0,07)]. U żadnego z chorych nie wystąpiły ciężkie powikłania związane z iniekcjami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych [Dikel 2019]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Progresja zaćmy									
Dikel 2019	12 mies.	BRVO	1 (6,3)	16	3 (30,0)	10	0,16 (0,01; 1,77)	-0,2 (-0,55; 0,07)	NIE
Progresja zaćmy w oczach z zaćmą fakijną									
Dikel 2019	12 mies.	BRVO	1 (8,3)	12	3 (50,0)	6	0,09 (0,01; 1,22)	-0,42 (-0,85; 0,01)	NIE
Operacja usunięcia zaćmy									
Dikel 2019	12 mies.	BRVO	1 (6,3)	16	3 (30,0)	10	0,16 (0,01; 1,77)^	-0,24 (-0,55; 0,07)	NIE
Ciężkie powikłania związane z iniekcjami									
Dikel 2019	12 mies.	BRVO	0 (0,0)	16	0 (0,0)	10	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,15; 0,15)	NIE

Ozkok 2015IOP

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że zwiększenie IOP >6 mmHg [RD = -0,06 (95% CI: -0,25; 0,13), p=0,764] oraz 21 mmHg [RD = -0,07 (95% CI: -0,29; 0,15), p=0,462] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Częstość występowania zwiększonego IOP [Ozkok 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększenie IOP >6 mmHg*									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	7 (20,0)	35	10 (25,6)	39	0,72 (0,24; 2,17)	-0,06 (-0,25; 0,13)	NIE p=0,764
Zwiększenie IOP >21 mmHg									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	11 (31,4)	35	15 (38,5)	39	0,73 (0,28; 1,92)	-0,07 (-0,29; 0,15)	NIE p=0,462

*u większości chorych (z wyjątkiem jednego) z nadciśnieniem ocznym ciśnienie wewnętrzne było kontrolowane wyłącznie za pomocą kropli miejscowych. Jeden chory z CRVO w grupie ITA wymagał trabekulektomii;

**wartość podana przez autorów publikacji;

^szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano w opisie analizy skuteczności.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że operację zarówno z powodu zaćmy [RD = -0,04 (95% CI: -0,35; 0,27), p=0,701], jak i jaskry [RD = -0,03 (95% CI: -0,10; 0,04), p=0,340] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Częstość przeprowadzania operacji zaćmy lub jaskry [Ozkok 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Operacja zaćmy (soczewki fakiijne)									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	1 (12,5)	8	2 (16,7)	12	0,71 (0,05; 9,50)	-0,04 (-0,35; 0,27)	NIE p=0,701
Operacja jaskry									
Ozkok 2015	~2 lata^	BRVO i CRVO	0 (0,0)	35	1 (2,6)	39	0,15 (0,003; 7,60)	-0,03 (-0,10; 0,04)	NIE p=0,340

*wartość podana przez autorów publikacji;

[^]szczegóły dotyczące okresu obserwacji dla każdej populacji oraz terapii podano w opisie analizy skuteczności.**Yumusak 2015**

W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich powikłań związanych z iniekcjami doszkliskowymi, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Dodatkowo w grupie ITA u 2 (20,0%) chorych rozwinęła się zaćma. Nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup.

IOP

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u 6 (60,0%) chorych z grupy ITA wymagał zastosowania miejscowych leków przeciwwjaskrowych. Obniżenie IOP do wartości prawidłowych odnotowano u połowy chorych po 3 miesiącach, a stosowane krople przeciwwjaskrowe zostały odstawione. Żaden z chorych nie wymagał operacji filtracyjnej ani żadnej innej inwazyjnej interwencji w celu kontroli IOP.

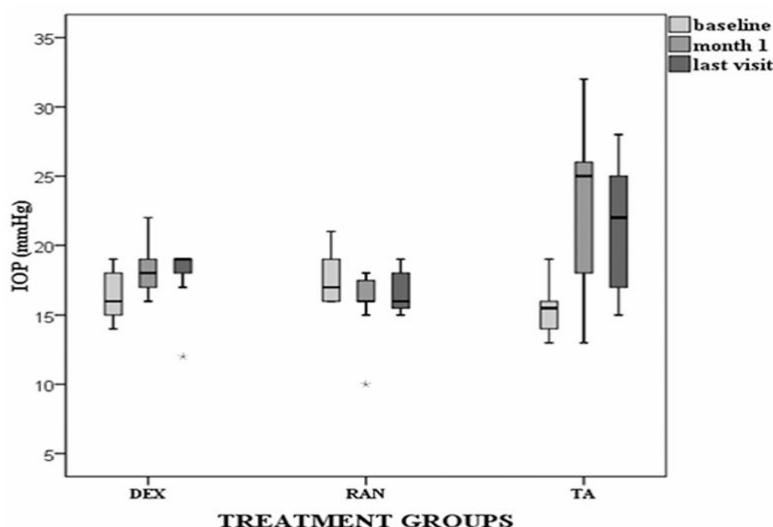
W czasie badania raportowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie ITA w porównaniu z grupą stosującą DEX (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 19 (12; 22) vs 22 (15; 26) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Mediana wartości IOP [Yumusak 2015]

Badanie	OBS	Populacja	DEX		ITA		IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Wartość IOP [mmHg]							
Yumusak 2015	0*	BRVO	16 (10; 25)	11	15,5 (13; 17)	10	b/d
	3 mies.		19 (12; 22)	11	22 (15; 26)	10	b/d

*rozpoczęcie badania.



Przedstawiono wartości wraz z miarą SD. Autorzy publikacji nie wskazali informacji czy wartości wyrażono w postaci średniej czy mediany.

Rycina 9. Zmiana wartości IOP w czasie badania [Yumusak 2015]

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Wnioskodawca w celu zaprezentowania możliwie najnowszych informacji zdecydował o szczegółowym przedstawieniu danych zaprezentowanych w pracach opublikowanych od 2023 roku. W związku z powyższym szczegółowo opisano przeglądy Tang 2024, Carnevali 2024 oraz Cornish 2023.

Tabela 39. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
Carnevali 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania implantu DEX w leczeniu ME wtórnego do CRVO lub BRVO.	Do przeglądu włączono 5 badań RCT oraz 44 badania RWE. Dowody wskazują, że implant DEX znacznie poprawia BCVA i zmniejsza CRT w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO oraz BRVO, wykazując szybkie i trwałe działanie. Typowe działania niepożądane związane ze stosowaniem implantu DEX obejmowały możliwe do opanowania powikłania, takie jak kontrolowane farmakologicznie podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i postępowanie zaćmy.
Tang 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantów anti-VEGF i DEX w leczeniu ME wtórnego do RVO i DME.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 8 badań klinicznych w których badano łącznie 336 oczu. Dwa z włączonych badań: Kumar 2019 i Guignier 2013 prowadzono w populacji BRVO leczonej DEX. W porównaniu z terapią anti-VEGF, leczenie DEX wykazało większą skuteczność w zakresie poprawy wyników BCVA i zmniejszenia ME. Redukcja CMT była istotnie większa w grupie leczonej implantem DEX w porównaniu z anti-VEGF, jednakże porównanie to cechowało się wysoką heterogenicznością. Wykazano, że leczenie implantem DEX wiąże się z większym ryzykiem podwyższonego IOP, jednakże brak jest długoterminowych danych dla obu analizowanych interwencji. W ocenie postępu zaćmy nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami leczonymi implantem DEX a anti-VEGF.
Cornish 2023	Ocena skuteczności leczenia ME wtórnego do RVO za pomocą lasera, anti-VEGF oraz kortykosteroidów.	Do przeglądu włączono 21 badań RCT oraz 15 badań RWE. W przypadku CRVO: DEX okazał się lepszy niż PLC. Efekt leczenia utrzymywał się przez około 3-4 miesiące. Raportowano więcej zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu niż w przypadku leków anti-VEGF, ale przy mniejszej liczbie wymaganych wstrzyknięć. W przypadku BRVO: DEX wykazał najwyższą poprawę wyników wizualnych i anatomicznych w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy po wstrzyknięciu. Był mniej skuteczny niż anti-VEGF i charakteryzował się większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych zdarzeń z oczami. Równocześnie autorzy zaznaczyli, że leczenie II. linii za pomocą implantów DEX do ciała szklistego w przypadku CRVO i BRVO nadal oferuje możliwość poprawy wzroku przy mniejszej liczbie wizyt terapeutycznych, chociaż nadal wymagane są wizyty kontrolne w celu oceny wystąpienia zaćmy i ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Skróty: anti-VEGF – (ang. vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłonna naczyń; BCVA – (ang. best-corrected visual acuity) ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; BRVO – (ang. branch retinal vein occlusion) zakrzepy gałęzi żyły środkowej siatkówki; CMT – (ang. central macular thickness) centralna grubość plamki; CRVO – (ang. central retinal vein occlusion) zakrzepy żyły środkowej siatkówki; CRT – (ang. central retinal thickness) centralna grubość siatkówki; DEX – deksametazon; DME – (ang. diabetic macular edema) cukrzycowy obrzęk plamki; IOP – (ang. intraocular pressure) ciśnienie śródgałkowe; ME – (ang. macular edema) obrzęk plamki; PLC – placebo; RCT – (ang. randomized controlled trial) randomizowane badanie kliniczne; RVO – (ang. Retinal Vein Occlusion) niedrożność żył siatkówki; RWE – (ang. Real-World Evidence) rzeczywista praktyka kliniczna.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie dotyczące wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, które szczegółowo przedstawiono w rozdz. 7. oraz zał. 12.4. AKL Wnioskodawcy.

Analiza skuteczności

BCVA

We wszystkich badaniach RWE, dla których dostępne były dane dla BCVA (dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies.) raportowano poprawę ostrości widzenia. Znamienne statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w przypadku podgrupy chorych BRVO w badaniu Bulut 2016 i Georgalas 2019 oraz w badaniu Pacella 2017. Istotne statystycznie zmiany względem wartości początkowej raportowano również w badaniu Georgalas 2019 dla OBS 12 mies. (podgrupa BRVO).

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA zgłoszono w badaniu Fortoul 2015 i Yap 2021 (dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies.):

- poprawę BCVA o >65 liter (20/50 w skali Snellena) u ok. 27% chorych z RVO;
- poprawę BCVA o ≥ 5 liter raportowano u ok. 63% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 25% chorych w grupie BRVO i CRVO;
- pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 6% chorych w grupie BRVO i CRVO.

Zmiany strukturalne

W przypadku zmian strukturalnych w badaniach ocenie poddano wartości CMT, CRT oraz CST. Dostępne były dane z badań: Bulut 2016, Pacella 2017, Unsal 2015, Georgalas 2019, Michalska-Malecka 2016 oraz Yap 2021. We wszystkich badaniach dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. oraz 12 mies. raportowano zmniejszenie obrzęku płamki wskazujące na skuteczność leczenia DEX.

Analiza skuteczności – uzupełniająca (komentarz w rozdz. 4.1.2. niniejszej AWA)

BCVA

Średnia początkowa wartość BCVA (w skali logMAR) raportowana w badaniach zawierała się w zakresie:

- 0,42 do 1,11 w przypadku BRVO;
- 0,41 do 1,67 w przypadku CRVO.

We wszystkich badaniach RWE, dla których dostępne były dane BCVA, raportowano poprawę ostrości widzenia. Znamienne statystycznie poprawę BCVA w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano w badaniach Blanc 2018, Vural 2019, Nicula 2020, Simsek 2018, Bezatis 2013, Parodi 2015, Maggio 2014, Battaglia Parodi 2017 dla populacji chorych z RVO, BRVO i CRVO.

Częstość występowania poprawy/pogorszenia BCVA zgłoszono w badaniach Augustin 2014, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Parodi 2015, Pommier 2016, Vural 2019:

- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 30-68% chorych w grupie RVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 28-62% chorych w grupie BRVO;
- poprawę BCVA o ≥ 15 liter raportowano u ok. 22-75% chorych w grupie CRVO;

Ogółem poprawę BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 5 liter raportowano u odpowiednio ok. 48-66% oraz 76-86% chorych. Pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter zgłaszano natomiast u nie więcej niż 11% chorych.

Zmiany strukturalne

Średnia początkowa grubość siatkówki raportowana w badaniach zawierała się w zakresie:

- 518,5 µm do 707 µm w przypadku RVO;
- 430,25 µm do 654 µm w przypadku BRVO;
- 504,38 µm do 973 µm w przypadku CRVO.

W badaniach RWE, gdzie podano średnią zmianę grubości siatkówki względem wartości początkowej wykazano, że grubość zmniejszyła się średnio o:

- 255,53 µm do 363,1 µm w przypadku RVO;
- 214,6 µm do 307,9 µm w przypadku BRVO;
- 260,64 µm do 347,50 µm w przypadku CRVO.

Analiza bezpieczeństwa

IOP

Dane dotyczące wartości IOP dostępne były w badaniach: Bulut 2016, Michalska-Malecka 2016, Reid 2015, Unsal 2015 oraz Yap 2021. We wszystkich badaniach zarówno dla okresu obserwacji 6, jak i 12 mies. wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg. W przypadku badania Yap 2021 dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy wartość IOP wynosiła ok. 7 mmHg.

Analiza bezpieczeństwa - uzupełniająca (komentarz w rozdz. 4.1.2. niniejszej AWA)

IOP

Dane dotyczące wartości IOP dostępne były w badaniach Augustin 2014, Maggio 2014, Blanc 2018, Pommier 2016, Nicula 2020, Coscas 2014, Simsek 2018 oraz Vural 2019.

We wszystkich badaniach dla raportowanych punktów czasowych wartość IOP zawierała się w zakresie prawidłowych wartości tj. 10-21 mmHg. Wzrost IOP >21 mmHg był często przejściowy i możliwy do kontrolowania za pomocą leczenia miejscowego.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Ozurdex):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W wyniku wstrzyknięcia leku do ciała szklanego, także produktu OZURDEX, może wystąpić wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zwiększone ciśnienie śródgałkowe i odwarstwienie siatkówki. Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwania. Ponadto należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. Obserwacja może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego niezwłocznie po wstrzyknięciu, pomiar ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu i biomikroskopię od dwóch do siedmiu dni po wstrzyknięciu.

Należy poinformować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka lub któregośkolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń, np. ból oka, niewyraźne widzenie.

Wszyscy pacjenci z rozdarcie tylnej torebki, tacy jak pacjenci z soczewką w tylnej komorze oka (np. po operacyjnym leczeniu zaćmy) i/lub pacjenci z ubytkiem tęczówki łączącym się z komorą ciała szklanego (np. w związku z przebytą irydektomią), z witrektomią w wywiadzie lub bez, są narażeni na migrację implantu do komory przedniej oka. Migracja implantu do komory przedniej oka może spowodować obrzęk rogówki. Utrzymujący się ciężki obrzęk rogówki może doprowadzić do konieczności przeszczepienia rogówki. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami, u których nie należy stosować produktu OZURDEX, produkt ten należy stosować z zachowaniem ostrożności, wyłącznie po przeprowadzeniu uważnej analizy ryzyka i korzyści. Pacjentów tych należy ściśle obserwować, co umożliwi wczesne rozpoznanie migracji implantu i odpowiednie postępowanie w takim przypadku.

Zastosowanie kortykosteroidów, w tym implantu OZURDEX, może spowodować zaćmę (w tym zaćmę podtorebkową tylną), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego i jaskrę posteroიდową oraz doprowadzić do wtórnych zakażeń oka.

W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących DME 59% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX przeszło leczenie operacyjne zaćmy w badanym oku.

Po pierwszym wstrzyknięciu zachorowalność na zaćmę jest większa u pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka niż u pacjentów z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Podczas badań klinicznych dotyczących niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) wystąpienie zaćmy zgłaszano częściej u pacjentów z soczewkami fakijnymi, którzy otrzymali drugie wstrzyknięcie. Tylko jeden z 368 pacjentów wymagał chirurgicznego leczenia zaćmy podczas pierwszego leczenia a trzech z 302 pacjentów podczas drugiego. W badaniu dotyczącym nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylko jeden z 62 pacjentów z soczewkami fakijnymi został poddany chirurgicznemu leczeniu zaćmy po jednym wstrzyknięciu.

Częstość występowania wylewu spojówkowego u pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej tylnego odcinka oka wydaje się być większa niż u pacjentów z DME i niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Może to być związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego lub ze wspomagającym stosowaniem miejscowych i (lub) układowych kortykosteroidowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przypadku samoistnego ustąpienia nie należy stosować żadnego leczenia.

Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku leczenia oczu steroidami i wstrzyknięć do ciała szklistego można zaobserwować zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego zwykle reaguje na leki zmniejszające ciśnienia śródgałkowe. W przypadku większości pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe wzrosło o ≥ 10 mmHg w porównaniu do wartości początkowej, wzrost ten nastąpił pomiędzy 45. i 60. dniem po wstrzyknięciu. Dlatego konieczne jest regularne monitorowanie ciśnienia śródgałkowego niezależnie od jego początkowej wartości i wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku każdego wzrostu ciśnienia po wstrzyknięciu. Pacjenci poniżej 45 lat z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki lub zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej są bardziej narażeni na wzrost ciśnienia śródgałkowego.

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u pacjentów z wirusową infekcją oczu (np. opryszczką oczną) w wywiadzie, i nie wolno ich stosować u pacjentów z czynną opryszczką oczną.

Bezpieczeństwo i skuteczność podania implantu OZURDEX jednocześnie do obu oczu nie zostały zbadane. Dlatego nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu OZURDEX u pacjentów z wtórnym obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki ze znacznym niedokrwieniem siatkówki. Dlatego stosowanie implantu OZURDEX nie jest zalecane.

W badaniach Fazy III oceniano tylko ograniczoną liczbę pacjentów z cukrzycą typu 1, a reakcja tych pacjentów na produkt OZURDEX nie odbiegała znacząco od reakcji obserwowanej u biorących w tych badaniach pacjentów z cukrzycą typu 2.

W przypadku niedrożności żył siatkówki leczenie lekiem przeciwzakrzepowym zastosowano u 2% pacjentów, którzy otrzymali produkt OZURDEX; u pacjentów tych nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwotokiem. W przypadku DME leczenie przeciwkrzepliwe stosowano u 8% pacjentów. Częstość występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe w grupie OZURDEX i w grupie otrzymującej leczenie pozorowane była podobna (29% wobec 32%). W przypadku pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego, 27% pacjentów leczonych implantem OZURDEX zgłosiło krwotoczne zdarzenia niepożądane w porównaniu do 20% pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane. Krwotok do ciała szklistego zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem OZURDEX, którzy otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwe (11%), niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego (6%).

Przeciwpłytkowe produkty lecznicze, takie jak kłopidogrel, zastosowano na pewnym etapie badań klinicznych u prawie 56% pacjentów. Wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie lek przeciwpłytkowy, zdarzenia niepożądane związane z krwotokiem zgłaszano u większego odsetka pacjentów z wstrzykniętym implantem OZURDEX (do 29%), niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane (do 23%), niezależnie od wskazania do stosowania i liczby dawek. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z krwotokiem był wylew spojówkowy (do 24%).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt OZURDEX u pacjentów przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą być zgłaszane w związku z ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniem kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta występują objawy takie jak zaburzenia ostrości widzenia lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć ocenę w kierunku możliwych przyczyn, które mogą obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR, ang. *central serous chorioretinopathy*), które zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały teratogeny wpływ po miejscowym podaniu do oka. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania deksametazonu podanego doszkliskowo u kobiet w okresie ciąży. Długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami w okresie ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu płodu i wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy u noworodka. Dlatego pomimo przewidywanej bardzo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na deksametazon po miejscowym podaniu śródgałkowym produkt OZURDEX nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Deksametazon przenika do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm dzieci ze względu na drogę podania i uzyskane stężenia układowe. Produkt OZURDEX nie jest jednak zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią bez wyraźnej konieczności.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Implant OZURDEX może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu implantu OZURDEX w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego u pacjentów może dojść do tymczasowego ograniczenia widzenia. Pacjenci ci nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne lub podejrzané zakażenie oka lub jego okolicy, w tym większość chorób wirusowych rogówki i spojówki, włącznie z aktywnym nabłonkowym opryszczkowym zapaleniem rogówki (zapaleniem rogówki drzewkowatym), ospą krowią, ospą wietrzną, zakażeniami prątkowymi i chorobami grzybiczymi.
- Zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować tylko produktami leczniczymi.
- Oczy bezsoczewkowe z rozdarciem tylnej torebki soczewki.
- Oczy ze sztuczną soczewką wewnątrzgałkową przedniej komory (ACIOL), soczewką śródgałkową mocowaną do tęczówki lub przetwardówkowo i rozdarciem tylnej torebki soczewki.

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe i, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, zastosować odpowiednie leczenie.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem OZURDEX obejmowały zdarzenia często 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, ale 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.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane, które uznano za związane z leczeniem przy użyciu implantu OZURDEX, zgłaszane podczas badań klinicznych III fazy (DME, BRVO/CRVO i zapalenie błony naczyniowej) oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 40. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Ozurdex [ChPL Ozurdex]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Rzadko	Migreny
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe**, zaćma**, wylew spojówkowy*
	Często	Nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklстого**, zmniejszona ostrość widzenia*, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklстого*, męty ciała szklстого*, zmętnienie ciała szklстого*, zapalenie powiek, ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, przekrwienie spojówek*
	Rzadko	Martwicze zapalenie siatkówki, 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, przekrwienie twardówki*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Przemieszczenie implantu* (migracja implantu) z obrzękiem rogówki lub bez, powikłania implantacji powodujące uszkodzenie tkanek oka* (nieprawidłowe umieszczenie implantu).

*Działania niepożądane uznane za związane z samym zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklстого (częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest proporcjonalna do liczby wstrzykniętych implantów).

** W 24-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie leczenia obrzęku plamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te działania niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali >2 wstrzyknięcia w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali ≤ 2 wstrzyknięcia; powstanie zaćmy (24,7% wobec 17,7%), progresja zaćmy (32,0% wobec 13,1%), krwotok do ciała szklстого (6,0% wobec 2,0%), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (24,0% wobec 16,6%).

Opis wybranych działań niepożądanychCukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo kliniczne implantu OZURDEX u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W obu badaniach łącznie 347 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, a 350 pacjentów do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej na przestrzeni całego badania i dotyczącymi badanego oka u pacjentów otrzymujących implant OZURDEX były: zaćma i zwiększone ciśnienie śródgałkowe (patrz niżej).

W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących DME, w punkcie początkowym 87% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX miało pewne zmętnienie soczewki / wczesną zaćmę. Częstość występowania wszystkich obserwowanych typów zaćmy (tzn. zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma cukrzycowa, zaćma podtorebkowa, zaćma soczewkowa) w ciągu 3 lat badania u pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem OZURDEX wynosiła 68%. 59% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku wymagało operacyjnego leczenia zaćmy przed wizytą końcową po 3 latach, przy czym większość operacji wykonano w 2. i 3. roku badania.

Średnie ciśnienie śródgałkowe w badanym oku w punkcie początkowym było takie samo w obu grupach leczenia (15,3 mmHg). Średnie zwiększenie ciśnienia śródgałkowego wobec wartości wyjściowej nie przekroczyło 3,2 mmHg podczas wszystkich wizyt w grupie leczonej implantem OZURDEX, przy czym średnie maksymalne zwiększenie ciśnienia śródgałkowego zaobserwowano podczas wizyty 1,5 miesiąca po wstrzyknięciu; ciśnienie śródgałkowe powracało do wartości w przybliżeniu wyjściowej w ciągu 6 miesięcy po każdym wstrzyknięciu. Częstość i wielkość zwiększenia ciśnienia śródgałkowego po leczeniu implantem OZURDEX nie zwiększyły się po powtórnym wstrzyknięciu implantu OZURDEX. 28% pacjentów leczonych implantem OZURDEX miało

ciśnienie śródgałkowe zwiększone ≥ 10 mmHg wobec wartości wyjściowej podczas co najmniej jednej wizyty badania. W punkcie początkowym 3% pacjentów wymagało stosowania leku (leków) zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe. W sumie 42% pacjentów wymagało stosowania leków zmniejszających ciśnienie śródgałkowe w badanym oku na pewnym etapie tych 3-letnich badań. Najbardziej intensywne stosowanie (33%) miało miejsce w ciągu pierwszych 12 miesięcy i pozostawało niezmiennie z roku na rok.

Łącznie 4 pacjentów (1%) leczonych implantem OZURDEX przeszło zabiegi w badanym oku w związku ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego. Jeden pacjent leczony implantem OZURDEX wymagał nacięcia chirurgicznego (trabekulektomii) w celu opanowania posterydowego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, 1 pacjent przeszedł trabekulektomię z powodu zahamowania odpływu cieczy wodnistej z komory przedniej przez fibrynę i następczego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, 1 pacjent przeszedł irydotomię z powodu jaskry wąskiego kąta, a 1 pacjent przeszedł irydotomię w ramach leczenia zaćmy. Żaden pacjent nie wymagał witrektomii w celu usunięcia implantu z powodu zwiększenia ciśnienia śródgałkowego.

Niedrożność gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO)

Bezpieczeństwo kliniczne produktu OZURDEX u pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością żyły środkowej lub gałęzi żyły środkowej siatkówki zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W dwóch badaniach III fazy uczestniczyło łącznie 427 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt OZURDEX i 426 pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Okres leczenia początkowego (do dnia 180) ukończyło łącznie 401 pacjentów (94%) losowo przypisanych do grupy leczonej przy użyciu implantu OZURDEX.

Łącznie u 47,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów, którzy otrzymali produkt OZURDEX, były zwiększone ciśnienie śródgałkowe (24,0%) i wylew spojówkowy (14,7%).

Profil działania niepożądanego w przypadku pacjentów z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki był podobny do zaobserwowanego u pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chociaż ogólna częstość występowania działań niepożądanych była wyższa dla podgrupy pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki.

Maksymalna wartość zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z implantem OZURDEX została osiągnięta w 60. dniu; powróciła do wartości początkowych do dnia 180. Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego nie wymagało leczenia lub było leczone poprzez tymczasowe zastosowanie miejscowych produktów leczniczych obniżających zwiększone ciśnienie śródgałkowe. Podczas początkowego okresu leczenia 0,7% (3/421) pacjentów, którzy otrzymali implant OZURDEX, w porównaniu do 0,2% (1/423) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane wymagało zabiegów chirurgicznych lub z użyciem lasera w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródgałkowego w badanym oku.

Profil działań niepożądanych analizowany po drugim wstrzyknięciu implantu OZURDEX u 341 pacjentów był podobny do profilu po pierwszym wstrzyknięciu. Łącznie u 54% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Częstość występowania zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (24,9%) była zbliżona do obserwowanej po pierwszym wstrzyknięciu i podobnie powróciła do wartości początkowej do dnia 180 fazy prowadzonej metodą otwartej próby. Całkowita częstość występowania zaćmy była wyższa po 1 roku w porównaniu do pierwszych 6 miesięcy.

Zapalenie błony naczyniowej

Bezpieczeństwo kliniczne podania implantu OZURDEX u pacjentów z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą ślepej próby bez grupy kontrolnej.

Łącznie 77 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, a 76 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. 26-tygodniowe badanie ukończyło łącznie 73 pacjentów (95%) poddanych randomizacji i leczeniu za pomocą implantu OZURDEX.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w obrębie badanego oka u pacjentów, którzy otrzymali implant OZURDEX, był wylew spojówkowy (30,3%), zwiększone ciśnienie śródgałkowe (25,0%) i zaćma (11,8%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon). Na stronie EMA odnaleziono informacje z 2012 roku o dodatkowych przeciwwskazaniach, które uwzględniono w ChPL.⁴

Dodatkowo w rozdz. 8. AKL Wnioskodawcy przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC oraz oceny bezpieczeństwa przedstawionej w dokumentach FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z ITA:

- Mishra 2018 – badanie RCT prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO;
- Dikel 2019 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Ozkok 2015 – retrospektywne badanie prowadzone w populacji chorych z CME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2016 – prospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2015 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do BRVO.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie GENEVA (publikacje Haller 2010, Haller 2011) – randomizowane, maskowane badanie rejestracyjne z leczeniem pozorowanym, z otwartym przedłużeniem dla deksametazonu, prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO, z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Zgodnie z uwagą Wnioskodawcy badanie GENEVA służyło jako uzupełniające źródło danych.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 8 badań RWE, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: Bulut 2016, Fortoul 2015, Georgalas 2019, Michalska-Malecka 2016, Pacella 2017, Reid 2015, Unsal 2015, Yap 2021. Spośród nich 5 było badaniami retrospektywnymi, a pozostałe prospektywnymi. Wszystkie były badaniami jednoramiennymi, a większość prowadzono w jednym ośrodku.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo 11 badań RWE, w tym badanie Nicula 2020 oraz badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies.: Augustin 2014, Battaglia Parodi 2017, Bezatis 2013, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Parodi 2015, Pommier 2016, Simsek 2018, Vural 2019. Uwzględnienie badań z częstszym dawkowaniem wynika z zawarcia w uzgodnionym PL zapisu, w którym wskazano, że podanie deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego może być powtórzone najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku. Wnioskodawca zaznaczył, że zgodnie z ChPL Ozurdex deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania wtórne:

- uwzględnione w ramach analizy pierwotnej: Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Tang 2024, Yuan 2022;
- uwzględnione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych: Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ozurdex_en.pdf-0
[dostęp: 01.08.2025 r.]

Skuteczność**Mishra 2018****BCVA**

Poprawa ostrości wzroku niezależnie od podanego steroidu była zbliżona, a różnice między DEX i ITA w obydwu okresach obserwacji nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 0,477 vs 0,389 w grupie ITA, $p=0,5828$).

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT było wyższe w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 232 vs 230 w grupie ITA, $p=0,4244$).

Dikel 2019**BCVA**

Ostrość wzroku na początku badania była podobna w obu analizowanych grupach. W okresie obserwacji wynoszącym 3., 6. oraz 12. mies. raportowano lepszą średnią wartość BCVA w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 0,34 (0,49) vs 0,48 (0,56) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT w 3. mies. było porównywalne w obu grupach, natomiast w 6. i 12. miesiącu raportowano korzystniejsze wyniki dotyczące zmniejszenia obrzęku plamki w grupie DEX (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 344,7 (89,4) vs 393,2 (95,9) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Ozkok 2015**BCVA*****Średnia wartość BCVA***

Poprawa ostrości wzroku zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu była podobna, a różnice między DEX oraz ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 0,36 (b/d) vs 0,36 (b/d) w grupie ITA, $p=0,920$ oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 0,72 (b/d) vs 0,64 (b/d) w grupie ITA, $p=0,496$).

Wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową nieznacznie wzrosła po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów we wszystkich grupach, jednak wzrost w 6. tygodniu był istotny statystycznie tylko w grupie z CRVO leczonej ITA, a w pozostałych grupach po 12 tygodniach ($p<0,05$).

Zmiana ostrości wzroku – częstość występowania uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter

W przypadku uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między DEX a ITA, zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO.

CMT

Zmniejszenie obrzęku w oparciu o wartość CMT zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu, było zbliżone. Różnice między DEX a ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 310,3 (b/d) vs 311,6 (82,3) w grupie ITA, $p=0,933$ oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 330,1 (93,1) vs 327,5 (86,2) w grupie ITA, $p=0,933$).

W czasie trwania badania od momentu rozpoczęcia leczenia steroidami średnia wartość CMT malała. Zmniejszenie wartości CMT było istotne statystycznie we wszystkich grupach ($p<0,05$).

Yumusak 2016**Grubość naczyńówki oka**

Porównania pomiędzy grupami wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść grupy DEX w porównaniu z grupą ITA w pomiarach N_{1500} w pierwszym miesiącu obserwacji oraz w pomiarach SF, N_{500} i N_{1500} w 3 miesiącu obserwacji ($p<0,05$). W obu analizowanych grupach wykazano również istotne statystycznie różnice wartości SF, N_{500} i N_{1500} w porównaniu z wartościami początkowymi.

Dodatkowo, jak wskazali autorzy badania, nie stwierdzono istotnych zmian grubości naczyniówki w analizach pod względem stanu soczewki, rodzaju niedrożności lub towarzyszących chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Yumusak 2015

BCVA

Poprawa ostrości wzroku była podobna w obu analizowanych grupach (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 0,52 [0,00; 1,69] vs 0,49 [0,15; 1,00] w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji w grupie DEX wartość BCVA oceniona względem wartości początkowej wzrosła w 8 przypadkach, zmniejszyła się u 2 chorych i pozostała niezmienną u 1 chorego. Natomiast w grupie ITA wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową pozostała niezmienną u 1 chorego, wzrosła w przypadku 7 chorych oraz uległa obniżeniu u 2 chorych. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

CMT

W 3. miesiącu obserwacji raportowano wyższą wartość CMT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 352 [254; 762] vs 299 [236; 423] w grupie ITA), przy czym w badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Według informacji podanych przez autorów publikacji wartość CMT w grupie DEX oceniana za pomocą OCT nie uległa zmianie względem wartości początkowej u 1 chorego, wzrosła w przypadku 2 chorych oraz zmniejszyła się w 8 przypadkach. W grupie ITA wartość CMT oceniana względem wartości początkowej za pomocą OCT zmniejszyła u wszystkich chorych z wyjątkiem 1 chorego, u którego wartość ta pozostała niezmienną. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

Bezpieczeństwo

Mishra 2018

W okresie badania w analizowanych grupach nie odnotowano przypadków zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z procedurą iniekcji, takie jak męty w ciele szklistym i krwotok spojówkowy, wystąpiły w podobnej liczbie oczu w obu grupach.

IOP

W czasie badania raportowano niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść DEX raportowano w 3. oraz 6. miesiącu obserwacji.

W grupie ITA leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe rozpoczęło w 12 oczach (60%). W 5 oczach (41,6%) IOP wynosiło >35 mmHg. W przypadku 8 oczu (66,6%) konieczne było stosowanie leczenia wspomagającego w postaci kropli do oczu. W tych oczach IOP nie uległo normalizacji przed upływem 6 miesięcy, a różnica w porównaniu z wartością początkową pozostała istotna statystycznie. W grupie DEX konieczność zastosowania leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowego zaistniała w 5 oczach (25%) w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji. W grupie DEX IOP wynosiło <26 mmHg i szybko poddało się leczeniu za pomocą leków przeciwwaskulacyjnych. Do 3. miesiąca w grupie DEX różnica w IOP była istotna statystycznie w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak do 6. miesiąca IOP wróciło do wartości początkowych. Względne ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku grupy ITA było 2,4 razy wyższe w porównaniu z DEX, a różnica między grupami w wysokości IOP była istotna statystycznie w 3. i 6. mies. na korzyść grupy badanej.

Progresja zaćmy

Spośród oczu z soczewką fakijną na początku badania nowe zmętnienie soczewki lub progresję istniejącego zmętnienia do 6. mies. obserwacji zgłoszono w 7 gałkach ocznych (35%) w grupie ITA oraz w 2 (10%) gałkach ocznych w grupie DEX. W grupie ITA 5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji.

Autorzy publikacji wskazali, iż względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku grupy ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,25 (95% CI: -0,50; -0,003)].

Dikel 2019

IOP

W 3. miesiącu obserwacji raportowano niższą wartość IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA (średnia (SD) równa 18,19 (5,47) w grupie DEX vs 19,50 (4,88) w grupie ITA), w 6. miesiącu wyniki były porównywalne (średnia (SD) równa 17,44 (4,18) w grupie DEX vs 17,00 (3,46) w grupie ITA), natomiast w 12. miesiącu obserwowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (średnia (SD) równa 16,06 (2,96) w grupie DEX vs 14,10 (3,46) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Istotne zwiększenie wartości IOP raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [RD = -0,11 (95% CI: -0,45; 0,23)].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W przypadku chorych z zaćmą fakijną wskaźniki progresji choroby wynosiły odpowiednio 8,3% i 50% w grupach DEX i ITA [RD = -0,42 (95% CI: -0,85; 0,01)]. Odsetek chorych, którzy przeszli operację zaćmy był wyższy w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,24 (95% CI: -0,55; 0,07)]. U żadnego z chorych nie wystąpiły ciężkie powikłania związane z iniekcjami.

Ozkok 2015

IOP

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że zwiększenie IOP >6 mmHg [RD = -0,06 (95% CI: -0,25; 0,13), p=0,764] oraz 21 mmHg [RD = -0,07 (95% CI: -0,29; 0,15), p=0,462] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że operację zarówno z powodu zaćmy [RD = -0,04 (95% CI: -0,35; 0,27), p=0,701], jak i jaskry [RD = -0,03 (95% CI: -0,10; 0,04), p=0,340] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Yumusak 2015

W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich powikłań związanych z iniekcjami doszkliskowymi, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Dodatkowo w grupie ITA u 2 (20,0%) chorych rozwinęła się zaćma. Nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup.

IOP

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u 6 (60,0%) chorych z grupy ITA wymagał zastosowania miejscowych leków przeciwwjaskrowych. Obniżenie IOP do wartości prawidłowych odnotowano u połowy chorych po 3 miesiącach, a stosowane krople przeciwwjaskrowe zostały odstawione. Żaden z chorych nie wymagał operacji filtracyjnej ani żadnej innej inwazyjnej interwencji w celu kontroli IOP.

W czasie badania raportowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie ITA w porównaniu z grupą stosującą DEX (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 19 (12; 22) vs 22 (15; 26) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Ograniczenia

Zgodnie z zapisami uzgodnionego PL wnioskowaną populację docelową dla DEX stanowią pacjenci po niepowodzeniu BEW tj. pacjenci stosujący DEX w ramach II linii leczenia. W obrębie badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy wyłącznie publikacja Ozkok 2015 uwzględniała pacjentów, u których zmieniono leczenie z BEW na DEX. W kryteriach włączenia do przedłożonych badań nie uwzględniono również przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia BEW, tj. wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ostatnich 6 miesiącach oraz istnienia ryzyka zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego.

Wnioskodawca nie podjął próby zestawienia ocenianej interwencji z fotokoagulacją, jako terapią alternatywną mogącą stanowić komparator w niniejszej analizie klinicznej (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).

W opinii analityków Agencji w ramach schematu PICOS należało także uwzględnić punkty końcowe związane z jakością życia i objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes).

Dostępne wyniki pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, retrospektywnych oraz serii przypadków. Brak jest wysokiej jakości, w tym prospektywnych oraz randomizowanych badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo DEX z innymi strategiami terapeutycznymi po niepowodzeniu BEW.

Większość dostępnych wyników z włączonych do analizy badań obejmuje krótkoterminową obserwację (na ogół od 3 do 6 miesięcy), co utrudnia możliwość długoterminowej oceny skuteczności leczenia oraz profilu bezpieczeństwa terapii DEX w ocenianym wskazaniu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (Ozurdex) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki.

Technika analityczna

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA). Ponadto opracowano analizę kosztów i konsekwencji (ang. *Cost-consequence analysis*, CCA).

Porównywane interwencje

W analizie porównano stosowanie deksametazonu podawanego w postaci implantu doszkliskowego (DEX) ze stosowaniem acetonidu triamcynolonu podawanego w iniekcji doszkliskowej (ITA).

Perspektywa

W dokumencie analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Przyjęto, iż koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę jest znikomy (koszty antybiotyków, które podawane są przy iniekcjach) i tym samym, że perspektywa NFZ odpowiada perspektywie wspólnej (p. NFZ + p. świadczeniobiorców).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Model

Analizę oparto na modelu ekonomicznym wykonanym w programie Microsoft Excel, umożliwiającym przeprowadzenie CMA i deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z uproszczoną strukturą modelu chory otrzymuje podanie rozważanej interwencji lub komparatora (implantu deksametazonu lub iniekcji acetonidu triamcynolonu). W przypadku niepowodzenia leczenia, braku skuteczności leczenia, nasilenia objawów lub wystąpienia działań niepożądanych chory nie otrzymuje kolejnego podania. Chory może otrzymać kolejne podania implantu/iniekcji, jeśli wystąpi u niego odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Strukturę modelu Wnioskodawcy przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 10. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy [źródło: AE Wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty produktów leczniczych;
- koszty przepisania i podania produktów leczniczych;
- koszty pozostałych leków;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Koszty technologii wnioskowanej przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i zaproponowanym RSS. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżnicujące.

Koszt ITA zostały uwzględnione w ramach kosztów podania. Przyjęto, że hospitalizacja w celu podania ITA będzie realizowana w ramach *Hospitalizacji* (w ramach grupy B84).

Określono, że liczbę podań deksametazonu wynoszącą 2 implanty w roku (czyli implanty podawane co 6 miesięcy). Przyjęto, iż częstotliwość podania ITA wynosić będzie 3 w roku.

W analizie podstawowej prawdopodobieństwa stosowania kolejnych implantów/iniekcji określono na podstawie danych dostępnych w badaniu Dikel 2019 dotyczących liczby podań odpowiednio DEX i ITA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Liczba iniekcji przyjęta w modelu Wnioskodawcy

Liczba pacjentów otrzymujących:	DEX	ITA
1 iniekcje	4	0
2 iniekcje	10	2
3 iniekcje	2	7
4 iniekcje	0	1
5 iniekcji	0	0

W modelowaniu ekonomicznym ostateczna liczba podań w danym cyklu modelowania stanowi iloczyn maksymalnej liczby implantów DEX lub iniekcji ITA, które powinny być podane w analizowanym przedziale cykli, wynikająca z założonej częstotliwości podań będącej pochodną skuteczności technologii oraz odsetka chorych

stosujących leczenie na podstawie uwzględnionych odsetków liczby chorych leczonych odpowiadającą liczbie implantów/iniekcji.

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 42. Wyniki CMA Wnioskodawcy – analiza podstawowa z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS) [PLN]		
	DEX	ITA	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			(6 344,45)
Koszt technologii medycznych			
Koszt podania			
Koszt pozostałych leków			
Koszt diagnostyki oraz monitorowania			

(bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 6,34 tys. PLN na korzyść ITA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie ceny zbytu netto (CZN), przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero.

Tabela 43. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ	
	Z RSS	Bez RSS
Progowa CZN [PLN]		

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Ozurdex nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły dot. analizowanych scenariuszy oraz wyniki z p. NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

[illegible]

Tabela 45. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca wskazuje na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. Analizę wykonano techniką CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
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?	nd	Z związku z przyjętą techniką analityczną (CMA), w analizie nie dokonywano oszacowania efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” 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

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wytycznymi AOTMiT: *W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów.* Wnioskodawca w uzasadnieniu przyjętej techniki wskazuje na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. Zgodnie z przedstawionymi w AKL badaniami jedynie w pracy Ozkok 2015 (badanie retrospektywne) analizowano efekty leczenia DEX i ITA w populacji pacjentów uprzednio leczonych doszklistkowymi iniekcjami bewacyzumabu. W związku z powyższym ograniczenia przeprowadzonej AKL rzutują na zasadność przyjętej techniki analitycznej.

Interwencję porównano z właściwym komparatorem (Zasadność wyboru komparatora, w tym kwestię fotokoagulacji, oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). 3-letni czasowy jest wystarczający dla omawianej jednostki chorobowej i analizowanych interwencji.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego równolegle do farmakoterapii w programie zgodnie ze wskazaniem należy prowadzić fotokoagulację siatkówki. W analizie nie uwzględniono powyższej możliwości. Jednak biorąc pod uwagę założenie o równorzędnej skuteczności porównywanych technologii medycznych wzięcie pod uwagę możliwości stosowania fotokoagulacji nie wpłynęłoby na całkowite inkrementalne koszty różnicujące.

Wnioskodawca uwzględnił możliwość leczenia obojga oczu, na co pozwalają zapisy uzgodnionego programu lekowego. Warto jednak zauważyć, iż zgodnie z ChPL Ozurdex nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Powyższe dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów w modelu i nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach przeglądu nie odnalazł analiz ekonomicznych pozwalających na przeprowadzenie walidacji konwergencji.

W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca dokonał oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań (biorąc również pod uwagę wskazanie DME, w którym jest obecnie refundowany DEX w Programie lekowym B.70).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (Ozurdex) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki.

W ramach przeprowadzonej CMA, porównano stosowanie deksametazonu podawanego w postaci implantu doszkliskowego (DEX) ze stosowaniem acetonidu triamcynolonu podawanego w iniekcji doszkliskowej (ITA), w 3-letnim horyzoncie czasowym.

[redacted] (bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 6,34 tys. PLN na korzyść ITA).

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie ceny zbytu netto (CZN), przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero. [redacted]

[redacted] W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Ozurdex nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** [redacted]

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej są ograniczenia przeprowadzonej AKL rzutujące na zasadność przyjętej techniki analitycznej oraz brak porównania z fotokoagulacją, która jest opcją terapeutyczną dla części pacjentów z populacji docelowej.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki, w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Ze względu na znikomy koszt ponoszony przez świadczeniobiorców w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, w analizie przyjęto, że koszty w obu perspektywach są tożsame, i przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, od 1 stycznia 2026 r. do końca grudnia 2027 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie przyjęto, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leku Ozurdex w ramach programu lekowego w istniejącej grupie limitowej: 1161.1, Deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto finansowanie technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu ze środków publicznych w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Dla każdego z wariantów przedstawiono wyniki z uwzględnieniem zaproponowanego RSS i bez uwzględnienia RSS. Przeprowadzono również analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Wniosek refundacyjny dla leku Ozurdex dotyczy dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki. Obejmuje zatem jedno ze wskazań określone w ChPL Ozurdex.

Rozpatrywaną kategorią dostępności refundacyjnej dla leku Ozurdex (deksametazon) jest program lekowy, określone są zatem kryteria kwalifikacji do leczenia deksametazonem w postaci implantu. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie (populacja docelowa) jest doprecyzowana względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego.

W związku z szerokim zakresem zmienności populacji z RVO oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych, wytycznych PTO 2014 i Raportu AOTMiT 2022, w celu oszacowania populacji docelowej zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego przeanalizowano najnowsze dostępne dane z raportów AOTMiT [AOTMiT 2024], dane NFZ (baza SWIAD), Sprawozdania NFZ oraz wyniki z przeprowadzonego Badania ankietowanego.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych, związanych z leczeniem eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń:

- koszty produktów leczniczych;
- koszty przepisania i podania produktów leczniczych
- koszty pozostałych leków;
- koszty pozostałych leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. 1 300	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity		
Scenariusz nowy [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity		
Wynik inkrementalny [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity		

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity	2,06	2,86
Scenariusz nowy [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity	4,29	5,73
Wynik inkrementalny [mln PLN]		
Koszt leku Ozurdex		
Koszt całkowity	<u>2,23</u>	<u>2,87</u>

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [] w wysokości [] w I roku oraz [] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 2,23 mln PLN w I roku oraz 2,87 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Ozurdex (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [] w I roku oraz [] w II roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszt całkowity inkrementalny [mln PLN]		
Prawdopodobny	■ / 2,23	■ / 2,87
Minimalny	■ / 2,09	■ / 2,79
Maksymalny	■ / 2,43	■ / 2,99
Koszt refundacji leku Ozurdex [mln PLN]		
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 50. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Ponadto w ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” 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

Przyjęta długość horyzontu oraz udział leku Ozurdex w scenariuszu nowym określono poprawnie.
Warto zaznaczyć

Odnosnie liczby pacjentów stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, szacunki oparto na podstawie danych z raportów AOTMiT, danych NFZ, Sprawozdania NFZ oraz wyników z przeprowadzonego Badania ankietowanego.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni w oszacowaniach populacji docelowej odnoszą się do występowania obrzęku plamki w RVO bez przedstawienia szczegółowych źródeł dla oszacowań odsetka chorych z niepowodzeniem terapii anti-VEGF i chorych, którzy nie mogą zastosować terapii anti-VEGF.

przez dr hab. n. med. Macieja Gaweckiego tj. 200 – 1600 (średnio 1000) pacjentów.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości. Szczegółowe założenia testowanych wariantów przedstawiono w rozdziale 9.3. AWB Wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów z uwzględnieniem RSS.

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Category	Sub-category	Region A		Region B	
		North	South	East	West
Category 1	Sub-category 1.1	North 1.1	South 1.1	East 1.1	West 1.1
Category 1	Sub-category 1.2	North 1.2	South 1.2	East 1.2	West 1.2
Category 2	Sub-category 2.1	North 2.1	South 2.1	East 2.1	West 2.1
	Sub-category 2.2	North 2.2	South 2.2	East 2.2	West 2.2
Category 3	Sub-category 3.1	North 3.1	South 3.1	East 3.1	West 3.1
Category 3	Sub-category 3.2	North 3.2	South 3.2	East 3.2	West 3.2
Category 4	Sub-category 4.1	North 4.1	South 4.1	East 4.1	West 4.1
Category 4	Sub-category 4.2	North 4.2	South 4.2	East 4.2	West 4.2
Category 4	Sub-category 4.3	North 4.3	South 4.3	East 4.3	West 4.3
Category 4	Sub-category 4.4	North 4.4	South 4.4	East 4.4	West 4.4
Category 4	Sub-category 4.5	North 4.5	South 4.5	East 4.5	West 4.5
Category 4	Sub-category 4.6	North 4.6	South 4.6	East 4.6	West 4.6
Category 5	Sub-category 5.1	North 5.1	South 5.1	East 5.1	West 5.1
Category 5	Sub-category 5.2	North 5.2	South 5.2	East 5.2	West 5.2
Category 5	Sub-category 5.3	North 5.3	South 5.3	East 5.3	West 5.3
Category 5	Sub-category 5.4	North 5.4	South 5.4	East 5.4	West 5.4
Category 5	Sub-category 5.5	North 5.5	South 5.5	East 5.5	West 5.5
Category 5	Sub-category 5.6	North 5.6	South 5.6	East 5.6	West 5.6
Category 5	Sub-category 5.7	North 5.7	South 5.7	East 5.7	West 5.7
Category 5	Sub-category 5.8	North 5.8	South 5.8	East 5.8	West 5.8
Category 5	Sub-category 5.9	North 5.9	South 5.9	East 5.9	West 5.9
Category 5	Sub-category 5.10	North 5.10	South 5.10	East 5.10	West 5.10
Category 5	Sub-category 5.11	North 5.11	South 5.11	East 5.11	West 5.11
Category 5	Sub-category 5.12	North 5.12	South 5.12	East 5.12	West 5.12
Category 5	Sub-category 5.13	North 5.13	South 5.13	East 5.13	West 5.13
Category 5	Sub-category 5.14	North 5.14	South 5.14	East 5.14	West 5.14
Category 5	Sub-category 5.15	North 5.15	South 5.15	East 5.15	West 5.15
Category 5	Sub-category 5.16	North 5.16	South 5.16	East 5.16	West 5.16
Category 5	Sub-category 5.17	North 5.17	South 5.17	East 5.17	West 5.17
Category 5	Sub-category 5.18	North 5.18	South 5.18	East 5.18	West 5.18
Category 5	Sub-category 5.19	North 5.19	South 5.19	East 5.19	West 5.19
Category 5	Sub-category 5.20	North 5.20	South 5.20	East 5.20	West 5.20
Category 5	Sub-category 5.21	North 5.21	South 5.21	East 5.21	West 5.21
Category 5	Sub-category 5.22	North 5.22	South 5.22	East 5.22	West 5.22
Category 5	Sub-category 5.23	North 5.23	South 5.23	East 5.23	West 5.23
Category 5	Sub-category 5.24	North 5.24	South 5.24	East 5.24	West 5.24
Category 5	Sub-category 5.25	North 5.25	South 5.25	East 5.25	West 5.25
Category 5	Sub-category 5.26	North 5.26	South 5.26	East 5.26	West 5.26
Category 5	Sub-category 5.27	North 5.27	South 5.27	East 5.27	West 5.27
Category 5	Sub-category 5.28	North 5.28	South 5.28	East 5.28	West 5.28
Category 5	Sub-category 5.29	North 5.29	South 5.29	East 5.29	West 5.29
Category 5	Sub-category 5.30	North 5.30	South 5.30	East 5.30	West 5.30
Category 5	Sub-category 5.31	North 5.31	South 5.31	East 5.31	West 5.31
Category 5	Sub-category 5.32	North 5.32	South 5.32	East 5.32	West 5.32
Category 5	Sub-category 5.33	North 5.33	South 5.33	East 5.33	West 5.33
Category 5	Sub-category 5.34	North 5.34	South 5.34	East 5.34	West 5.34
Category 5	Sub-category 5.35	North 5.35	South 5.35	East 5.35	West 5.35
Category 5	Sub-category 5.36	North 5.36	South 5.36	East 5.36	West 5.36
Category 5	Sub-category 5.37	North 5.37	South 5.37	East 5.37	West 5.37
Category 5	Sub-category 5.38	North 5.38	South 5.38	East 5.38	West 5.38
Category 5	Sub-category 5.39	North 5.39	South 5.39	East 5.39	West 5.39
Category 5	Sub-category 5.40	North 5.40	South 5.40	East 5.40	West 5.40
Category 5	Sub-category 5.41	North 5.41	South 5.41	East 5.41	West 5.41
Category 5	Sub-category 5.42	North 5.42	South 5.42	East 5.42	West 5.42
Category 5	Sub-category 5.43	North 5.43	South 5.43	East 5.43	West 5.43
Category 5	Sub-category 5.44	North 5.44	South 5.44	East 5.44	West 5.44
Category 5	Sub-category 5.45	North 5.45	South 5.45	East 5.45	West 5.45
Category 5	Sub-category 5.46	North 5.46	South 5.46	East 5.46	West 5.46
Category 5	Sub-category 5.47	North 5.47	South 5.47	East 5.47	West 5.47
Category 5	Sub-category 5.48	North 5.48	South 5.48	East 5.48	West 5.48
Category 5	Sub-category 5.49	North 5.49	South 5.49	East 5.49	West 5.49
Category 5	Sub-category 5.50	North 5.50	South 5.50	East 5.50	West 5.50

Wariantem powodującym największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było

Wariantem powodującym największy spadek inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki, w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Ozurdex będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane w wysokości w I roku oraz w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 2,23 mln PLN w I roku oraz 2,87 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Ozurdex (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą w I roku oraz w II roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) we wnioskowanym wskazaniu, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa – <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.08.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Ozurdex*, *dexamethasone*, *implant*.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych refundacyjnych (PBAC 2018, NICE 2011/2015, HAS 2016, NCPE 2012/2013, CADTH 2012, SMC 2012) odnoszących się do wnioskowanej technologii we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki (ME) wtórnym do niedrożności żyły siatkówki (RVO), w tym niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO).

Większość rekomendacji było pozytywnych dla finansowania deksametazonu w ww. wskazaniu, jedynie wytyczne kanadyjskie CADTH 2012 i pierwotnie wytyczne irlandzkie NCPE 2012/2013 nie rekomendowały ocenianej technologii ze względu na jej cenę i krótkotrwały efekt terapeutyczny. W przypadku NCPE 2012/2013 po ponownej analizie i renegocjacji ceny, stwierdzono ostatecznie efektywność kosztową deksametazonu. Zarówno wytyczne brytyjskie (NICE 2011/2015, SMC 2012), jak i australijskie (PBAC 2018) wskazują na zasadność finansowania deksametazonu w szczegółowych wskazaniach, tj. u pacjentów z ME wtórnym do BRVO przy braku uzasadnienia klinicznego dla fotokoagulacji laserowej lub gdy jest nieskuteczna (NICE/SMC) oraz u pacjentów z ME wtórnym do CRVO/BRVO, gdy leki anty-VEGF (np. bewacyzumab) były nieskuteczne lub przeciwwskazane (PBAC).

Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się szczegółowo do zasadności refundacji Ozurdexu po określonym schemacie terapii bewacyzumabem (jednym z leków z grupy anty-VEGF).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018 (Australia)	Pacjenci z ME wtórnym do CRVO lub BRVO, u których istnieją przeciwwskazania do anty-VEGF, nie są one odpowiednie lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem	<u>Rekomendacja pozytywna</u> PBAC zatwierdziło rozszerzenie refundacji Ozurdex dla pacjentów z obrzękiem płamki (ME, ang. macular edema) wtórnym do niedrożności żyły siatkówki (RVO), w tym niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO), <u>jeśli leki anty-VEGF (np. ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab) były nieskuteczne lub przeciwwskazane.</u> <i>Uzasadnienie</i> Komitet uznał, że istnieją dane kliniczne potwierdzające skuteczność Ozurdexu u pacjentów z RVO, którzy nie mogą odnieść korzyści z leczenia anty-VEGF. Choć Ozurdex nie jest uznany za terapię pierwszego wyboru, jego stosowanie może być uzasadnione w określonej populacji. Koszty leczenia zostały uznane za akceptowalne w tych warunkach klinicznych. <i>Data wydania rekomendacji: marzec 2018 r.</i>
NICE 2011/2015 (Anglia)	Dorośli pacjenci z CRVO lub BRVO z ME	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Deksametazon (implant do ciała szklстого) jest zalecany jako opcja leczenia obrzęku płamki (ME) spowodowanego: • niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) – bez ograniczeń;

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) – tylko jeśli fotokoagulacja laserowa jest nieskuteczna (brak korzyści) lub jest niemożliwa (ze względu na rozległość krwotoku do plamki). Pacjenci, którzy już otrzymują implant z deksametazonem do ciała szklanego z powodu ME wtórnego do BRVO, a którzy nie spełniają kryteriów opisanych w ww. zaleceniach, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia – tak długo, jak oni sami oraz ich lekarz prowadzący uznają to za zasadne. <i>Uzasadnienie</i> Decyzja została oparta na połączeniu danych klinicznych, potrzeb klinicznych pacjentów oraz analizy kosztów-efektywności. W przypadku CRVO wykazano brak innych skutecznych opcji leczenia a w przypadku BRVO fotokoagulacja laserowa a następnie w wyniku nieskuteczności lub niemożliwości leczenia laserowego – Ozurdex. Dane z badania GENEVA pokazały, że implant z deksametazonem prowadzi do istotnej poprawy ostrości wzroku i zmniejszenia obrzęku plamki w porównaniu do placebo (zabieg pozorowany). Poprawa widzenia była największa w pierwszych 2 miesiącach, a następnie ulegała stopniowemu osłabieniu – co wskazywało na potrzebę powtarzania iniekcji co 4–6 miesięcy. W trakcie oceny NICE leki anty-VEGF (np. bewacizumab) nie były jeszcze szeroko dostępne w refundacji w leczeniu RVO. Ozurdex był jedną z niewielu opcji terapeutycznych dla CRVO (brak efektywnej laseroterapii). Dla BRVO preferowaną metodą leczenia była wówczas fotokoagulacja laserowa – dlatego Ozurdex został zarekomendowany dopiero po jej niepowodzeniu. ICER (koszt uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu) mieścił się w akceptowalnym progu (<30 000 £/QALY) – szczególnie w grupie z CRVO i w BRVO po niepowodzeniu laseroterapii. Producent dostarczył również program kosztów współdzielonych (ang. patient access scheme), który obniżył koszt terapii w NHS, co również wpłynęło pozytywnie na decyzję refundacyjną. <i>Data wydania rekomendacji (ostatnia aktualizacja): 27 lipca 2011 r. (23 stycznia 2015 r.)</i>
HAS 2016 (Francja)	Dorośli pacjenci z ME wtórnym do BRVO lub CRVO	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Deksametazon (implant do ciała szklanego) jest zalecany w leczeniu dorosłych z ME wtórnym do BRVO lub CRVO. <i>Uzasadnienie</i> Zgodnie z treścią rekomendacji Ozurdex wnosi istotne korzyści kliniczne (SMR: umiarkowany), natomiast nie wykazano dodatkowej wartości terapeutycznej w stosunku do aktualnie dostępnych terapii (ASMR V: brak dodatkowych korzyści). Mimo to technologia <u>została uznana za potencjalnie użyteczną u pacjentów opornych na leczenie anty-VEGF lub z przeciwwskazaniami do ww. leczenia.</u> <i>Data wydania rekomendacji: 6 kwietnia 2016 r.</i>
NCPE 2012/2013 (Irlandia)	Pacjenci z ME wtórnego do RVO	<u>Rekomendacja pierwotnie negatywna, ale po negocjacji ceny zmiana decyzji</u> Refundacja deksametazonu (implant do ciała szklanego) nie jest zalecana, ponieważ przy pierwotnie zgłoszonej cenie Ozurdex nie był uznany za opłacalny w leczeniu dorosłych z ME wtórnym do RVO. Po ponownej analizie (renegocjacja ceny z lipca 2013 r.) stwierdzono, że Ozurdex jest efektywny kosztowo w porównaniu z obserwacją pacjenta (brak leczenia), z ICER = 25 601€/QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności przy progu 45 000€/QALY wyniosło ok. 89%. Porównanie prowadzono tylko względem braku leczenia, a nie względem anty-VEGF czy steroidom. <u>Brak informacji o sekwencjonowaniu terapii po leczeniu anty-VEGF.</u> <i>Data wydania rekomendacji (ostatnia aktualizacja): 16 marca 2012 r. (lipiec 2013 r.)</i>
CADTH 2012 (Kanada)	Pacjenci z ME wtórnym do CRVO	<u>Rekomendacja negatywna</u> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków w ramach CADTH zaleca, aby implant z deksametazonem nie był umieszczany na liście refundacyjnej. Obecna cena i dostępne dane kliniczne (krótkotrwały efekt) nie uzasadniają refundacji w kanadyjskim systemie publicznego refundowania leków. <i>Uzasadnienie</i> Na podstawie skumulowanych danych z 2 RCT (badania 008 i 009) odsetek pacjentów z ME spowodowanym CRVO, u których uzyskano poprawę ostrości wzroku o co najmniej 15 liter na tablicy ETDRS, był statystycznie istotnie wyższy w grupie leczonej implantem deksametazonu vs placebo (zabieg pozorowany), ale tylko w dniach 30. i 60. od podania, a nie w dniach 90. i 180. Z uwagi na niepewność co do czasu trwania efektu terapeutycznego, Komitet uznał, że istnieje znaczna niepewność co do opłacalności implantu z deksametazonem w porównaniu z leczeniem pozorowanym. <i>Data wydania rekomendacji: 25 kwietnia 2012 r.</i>

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2012 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z ME wtórnym do BRVO lub CRVO	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> Deksametazon (implant do ciała szklanego) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS, do stosowania u dorosłych pacjentów z ME: • po niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) oraz • u pacjentów z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO), u których leczenie laserowe nie jest uzasadnione klinicznie, w tym u pacjentów z intensywnym krwotokiem plamki lub u pacjentów, u których wcześniejsza terapia laserowa zakończyła się niepowodzeniem. <i>Uzasadnienie</i> W dwóch badaniach fazy III implant deksametazonu 700 µg był skuteczniejszy niż leczenie pozorowane w dniu 90 pod względem odsetka chorych z poprawą ostrości wzroku (BCVA) o ≥15 liter, przy czym długoterminowa skuteczność jest niepewna. <i>Data wydania rekomendacji: 11 czerwca 2012 r.</i>

ASMR – kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); BRVO – zakrzep/niedrożność gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. Branch Retinal Vein Occlusion); CADTH – Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health; CRVO – zakrzep/niedrożność żyły środkowej siatkówki (ang. Central Retinal Vein Occlusion); HAS – Haute Autorité de Santé; ME – obrzęk plamki (ang. Macular Edema); NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; RVO – zakrzep/niedrożność żyły siatkówki (ang. Retinal Vein Occlusion); SMC – Scottish Medicines Consortium; SMR – wartość terapeutyczna leku (fr. Service Médical Rendu).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

Eksperci zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Uwagi ekspertów klinicznych do treści uzgodnionego programu lekowego

Część programu	dr hab. n. med. Małgorzata Figurska Zastępca Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Chorób Siatkówki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Prezes PTO	plk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag	Sądzę, że kryteria kwalifikacji powinny zostać określone oddzielnie dla bewacyzumu i dexamethasonu. Chociażby dla przejrzystości programu. I tak w przypadku bewacyzumu wyłączyłbym z kryteriów : brak neowaskularyzacji tęczówki oraz jaskrę neowaskularną, bo w takich sytuacjach iniekcje anty VEGF mogą pomóc. Natomiast dla Dexamethasonu określiłbym oddzielnie dodatkowe kryteria takie jak 1. Osoby po incydentach sercowo naczyniowych (ostatnie 6 mies) lub ze znacznymi obciążeniami systemowymi tego typu – od początku terapii w PL 2. Pacjenci z pseudofakia – dopuściłbym stosownie Ozurdexu od początku terapii w PL. 3. Brak reakcji na terapię anty VEGF – trzeba te kryteria określić. N.P brak poprawy BCVA po 3-6 iniekcjach i/lub brak redukcji centralnej grubości siatkówki o co najmniej 20% po 3-6 iniekcjach . Osobiście proponuję dopuszczenie wczesnego switcha po 3 iniekcjach przy obecności markerów procesu zapalnego w SOCT (HRF,HRSRF) 4. Makulopatia niedokrwienna przy ostrości wzroku w granicach określonych w kryteriach nie powinna być przeciwwskazaniem do podawania Ozurdexu. Sterydy w takiej sytuacji są lepszym lekiem niż anty-VEGF.	<i>Dorośli z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością naczyń żylnych siatkówki, gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub żyły środkowej siatkówki (CRVO).</i>	Bez uwag
Kryteria włączenia do PL pacjentów leczonych uprzednio w ramach innych sposobów finansowania	Brak uwag	-	Brak korzystnych anatomicznych i funkcjonalnych efektów leczenia	Bez uwag
Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia	Brak uwag	Jak wyżej – proponuję switch przy braku reakcji, po 3-6 iniekcjach 1. Brak poprawy BCVA po 3-6 iniekcjach i/lub brak redukcji centralnej grubości siatkówki o co najmniej 20% po 3-6 iniekcjach . Osobiście proponuję dopuszczenie wczesnego switcha po 3 iniekcjach przy obecności	<i>Przejsie na nowy lek po 6 m-cach leczenia u pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe terapie.</i> <i>Monitorowanie aż do czasu uzyskania dobrego efektu terapeutycznego co 4-6 mcy. Wyłączenie</i>	Bez uwag

		markerów procesu zapalnego w SOCT (HRF,HRSRF)	z programu, ewentualne włączenie w razie powrotu aktywności choroby. Rozpoczęcie leczenia od nowego leku u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do innych terapii.	
Kryteria wyłączenia	Brak uwag	Jak wyżej	Określony przedział BCVA, określona na podstawie badania optycznej koherentnej tomografii siatkówki – centralna grubość siatkówki (CRT).	Bez uwag
Dawkowanie leków	Brak uwag	Uważam, że powinna być możliwość leczenia także innymi preparatami anty VEGF (aflibercept, farycymab), nie tylko bewacyzumabem	1ximplant doszklistkowy	Bez uwag
Badania przy kwalifikacji	W punkcie 1. Badania przy kwalifikacji, podpunkt 4/, zdaniem opiniującej należy zmienić zapis <i>angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT</i> , na zapis <i>angiografia fluoresceinowa i angio-OCT</i> . Uzasadnieniem jest opisana w PL ocena skuteczności w postaci eliminacji stref niedokrwienia, w oparciu o porównanie wyjściowej i kontrolnej angiografii fluoresceinowej. W pozostałym zakresie, brzmienia podpunktu 4/ i pozostałych, wg opiniującej nie powinno ulec zmianie.	-	Ostrość wzroku najlepsza skorygowana (BCVA), ciśnienie wewnątrzgałkowe (Tp), optyczna koherentna tomografia (OCT), przedni odcinek i dno oka	Bez uwag
Monitorowanie leczenia	Brak uwag	Sądzę, że powinna być możliwość zmiany leku u pacjentów leczonych bewacyzumabem pomiędzy 5 a 11 podaniem.	Jw.	Bez uwag
Monitorowanie programu	Brak uwag	-	Co 4-6 miesięcy (w DME 4-9 m-cy zależy od prowadzącego)	Bez uwag

Uwagi analityków Agencji

Uzgodniony program obejmuje leczenie pacjentów z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki (RVO). W APD Wnioskodawcy wskazuje się, że jednym z możliwych podtypów RVO jest– niedrożność żył obejmujących połowę siatkówki (ang. *half retinal vein occlusion*, HRVO), zwykle połowę neurosensorycznego drenażu żylnego siatkówki; może dotyczyć górnego lub dolnego pola półkolistego. Zgodnie z ChPL Ozurdex wskazaniem do stosowania DEX w postaci implantu jest obrzęk płamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). W związku z powyższym obecne zapisy programu umożliwiają stosowanie produktu leczniczego Ozurdex poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów z HRVO.

Zapisy programu nie odnoszą się do możliwości leczenia obojga oczu. Warto zauważyć, iż zgodnie z zapisami ChPL Ozurdex nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Ozurdex (deksametazon), implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant,) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Tak		
Dania	Tak		
Estonia	Tak		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Grecja	Tak		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Tak		
Liechtenstein	Tak		
Litwa	Tak		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Tak		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		
Włochy	Tak		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 05.08.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Ozurdex

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Ozurdex, implant do ciała szklitego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant jest refundowany w 22 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach (na 9 wskazanych) o zbliżonym PKB do Polski.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.05.2025 r., znak PLR.4500.254.2025.10.EBI (data wpłynięcia do AOTMiT 15.05.2025 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 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach modułu C. „Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)” programu lekowego B.70.

Problem zdrowotny

Zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. central retinal vein occlusion – CRVO) lub jej gałęzi (ang. branch retinal vein occlusion – BRVO) zajmuje drugie, po retinopatii cukrzycowej i jej następstwach, miejsce wśród chorób siatkówki o podłożu naczyniowym prowadzących do obniżenia ostrości widzenia. Uszkodzenie siatkówki i upośledzenie widzenia zależą od stopnia zamknięcia naczynia, wielkości i lokalizacji zaopatrywanego obszaru siatkówki oraz możliwości powstania krążenia obocznego.

Częstość występowania zakrzepu żyły centralnej siatkówki u osób powyżej 40 roku życia wynosi od 0,1% do 0,4%. Ze względu na rokowanie, co do widzenia i ryzyko powikłań, wyróżnia się dwa typy zakrzepów: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Szacuje się, że w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia choroby u 75% występuje postać bez niedokrwienia, jednak u części chorych dochodzi do progresji w postać niedokrwienną w późniejszym czasie. Dotyczy to 12% - 33% chorych w ciągu 4 lat od wystąpienia zakrzepu.

Niezależnie od postaci i przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki, na skutek opisanych powyżej procesów może dojść do wystąpienia obrzęku plamki, prowadzącego w konsekwencji do obniżenia ostrości widzenia.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono triamcynolon podawany doszklstkowo.

Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest niepełny.

Fotokoagulacji jest opcją terapeutyczną dla części pacjentów z populacji docelowej, co potwierdzają opinie ekspertów oraz jest wymieniana w ramach odnalezionych wytycznych klinicznych, dlatego formalnie powinna być uwzględniona jako komparator w przedłożonych analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 5 badań dotyczących bezpośredniego porównania DEX z ITA:

- Mishra 2018 – badanie RCT prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do CRVO;
- Dikel 2019 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Ozkok 2015 – retrospektywne badanie prowadzone w populacji chorych z CME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2016 – prospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO;
- Yumusak 2015 – retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do BRVO.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie GENEVA (publikacje Haller 2010, Haller 2011) – randomizowane, maskowane badanie rejestracyjne z leczeniem pozorowanym, z otwartym przedłużeniem dla deksametazonu, prowadzone w populacji chorych z ME wtórnym do RVO, z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Zgodnie z uwagą Wnioskodawcy badanie GENEVA służyło jako uzupełniające źródło danych.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 8 badań RWE, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: Bulut 2016, Fortoul 2015, Georgalas 2019, Michalska-Malecka 2016, Pacella 2017, Reid 2015, Unsal 2015, Yap 2021. Spośród nich 5 było badaniami retrospektywnymi, a pozostałe prospektywnymi. Wszystkie były badaniami jednoramiennymi, a większość prowadzono w jednym ośrodku.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo 11 badań RWE, w tym badanie Nicula 2020 oraz badania, w których kolejne dawki deksametazonu podawano w odstępach ≥ 4 mies.: Augustin 2014, Battaglia Parodi 2017, Bezatis 2013, Blanc 2018, Coscas 2014, Maggio 2014, Parodi 2015, Pommier 2016, Simsek 2018, Vural 2019. Uwzględnienie badań z częstszym dawkowaniem wynika z zawarcia w uzgodnionym PL zapisu, w którym wskazano, że podanie deksametazonu w postaci implantu doszklstkowego może być powtórzone najwcześniej po 4 miesiącach po poprzednim podaniu leku. Wnioskodawca zaznaczył, że zgodnie z ChPL Ozurdex deksametazon powinien zostać ponownie podany w odstępach nie krótszych niż 6 mies., ponieważ dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych są bardzo ograniczone.

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy uwzględniono poniższe badania wtórne:

- uwzględnione w ramach analizy pierwotnej: Ford 2014, Ford 2014a, Gao 2021, Hu 2019, Hunter 2022, Qian 2018, Qiu 2022, Tang 2024, Yuan 2022;
- uwzględnione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych: Carnevali 2024, Cornish 2023, Ang 2020, Gewaily 2015, Regnier 2015, Pielen 2013, McIntosh 2007, Xiaodong 2022, Gao 2019, Ji 2019, Wei 2019.

Skuteczność

Mishra 2018

BCVA

Poprawa ostrości wzroku niezależnie od podanego steroidu była zbliżona, a różnice między DEX i ITA w obydwu okresach obserwacji nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 0,477 vs 0,389 w grupie ITA, $p=0,5828$).

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT było wyższe w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy mediana w grupie DEX równa 232 vs 230 w grupie ITA, $p=0,4244$).

Dikel 2019

BCVA

Ostrość wzroku na początku badania była podobna w obu analizowanych grupach. W okresie obserwacji wynoszącym 3., 6. oraz 12. mies. raportowano lepszą średnią wartość BCVA w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 0,34 (0,49) vs 0,48 (0,56) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

CMT

Zmniejszenie obrzęku plamki w oparciu o wartość CMT w 3. mies. było porównywalne w obu grupach, natomiast w 6. i 12. miesiącu raportowano korzystniejsze wyniki dotyczące zmniejszenia obrzęku plamki w grupie DEX (dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy średnia (SD) w grupie DEX równa 344,7 (89,4) vs 393,2 (95,9) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnicy między badanymi grupami.

Ozkok 2015

BCVA

Średnia wartość BCVA

Poprawa ostrości wzroku zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu była podobna, a różnice między DEX oraz ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 0,36 (b/d) vs 0,36 (b/d) w grupie ITA, $p=0,920$ oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 0,72 (b/d) vs 0,64 (b/d) w grupie ITA, $p=0,496$).

Wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową nieznacznie wzrosła po rozpoczęciu wstrzyknięć steroidów we wszystkich grupach, jednak wzrost w 6. tygodniu był istotny statystycznie tylko w grupie z CRVO leczonej ITA, a w pozostałych grupach po 12 tygodniach ($p<0,05$).

Zmiana ostrości wzroku – częstość występowania uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter

W przypadku uzysku lub utraty ≥ 3 linii liter nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między DEX a ITA, zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO.

CMT

Zmniejszenie obrzęku w oparciu o wartość CMT zarówno u chorych z BRVO, jak i CRVO, niezależnie od podanego steroidu, było zbliżone. Różnice między DEX a ITA nie były istotne statystycznie (dla okresu obserwacji równego ~2 lata średnia (SD) w populacji BRVO w grupie DEX równa 310,3 (b/d) vs 311,6 (82,3) w grupie ITA, $p=0,933$ oraz w populacji CRVO w grupie DEX równa 330,1 (93,1) vs 327,5 (86,2) w grupie ITA, $p=0,933$).

W czasie trwania badania od momentu rozpoczęcia leczenia steroidami średnia wartość CMT malała. Zmniejszenie wartości CMT było istotne statystycznie we wszystkich grupach ($p<0,05$).

Yumusak 2016

Grubości naczyńówki oka

Porównania pomiędzy grupami wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść grupy DEX w porównaniu z grupą ITA w pomiarach N_{1500} w pierwszym miesiącu obserwacji oraz w pomiarach SF, N_{500} i N_{1500} w 3 miesiącu obserwacji ($p<0,05$). W obu analizowanych grupach wykazano również istotne statystycznie różnice wartości SF, N_{500} i N_{1500} w porównaniu z wartościami początkowymi.

Dodatkowo, jak wskazali autorzy badania, nie stwierdzono istotnych zmian grubości naczyńówki w analizach pod względem stanu soczewki, rodzaju niedrożności lub towarzyszących chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Yumusak 2015

BCVA

Poprawa ostrości wzroku była podobna w obu analizowanych grupach (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 0,52 [0,00; 1,69] vs 0,49 [0,15; 1,00] w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów publikacji w grupie DEX wartość BCVA oceniona względem wartości początkowej wzrosła w 8 przypadkach, zmniejszyła się u 2 chorych i pozostała niezmienną u 1 chorego. Natomiast w grupie ITA wartość BCVA w porównaniu z wartością początkową pozostała niezmienną u 1 chorego, wzrosła w przypadku 7 chorych oraz uległa obniżeniu u 2 chorych. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

CMT

W 3. miesiącu obserwacji raportowano wyższą wartość CMT w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 352 [254; 762] vs 299 [236; 423] w grupie ITA), przy czym w badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Według informacji podanych przez autorów publikacji wartość CMT w grupie DEX oceniana za pomocą OCT nie uległa zmianie względem wartości początkowej u 1 chorego, wzrosła w przypadku 2 chorych oraz zmniejszyła się w 8 przypadkach. W grupie ITA wartość CMT oceniana względem wartości początkowej za pomocą OCT zmniejszyła u wszystkich chorych z wyjątkiem 1 chorego, u którego wartość ta pozostała niezmienną. Różnica w każdej z grup była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową.

Bezpieczeństwo

Mishra 2018

W okresie badania w analizowanych grupach nie odnotowano przypadków zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z procedurą iniekcji, takie jak męty w ciele szklistym i krwotoki spojówkowy, wystąpiły w podobnej liczbie oczu w obu grupach.

IOP

W czasie badania raportowano niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA. Istotne statystycznie wyniki na korzyść DEX raportowano w 3. oraz 6. miesiącu obserwacji.

W grupie ITA leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe rozpoczęto w 12 oczach (60%). W 5 oczach (41,6%) IOP wynosiło >35 mmHg. W przypadku 8 oczu (66,6%) konieczne było stosowanie leczenia wspomagającego w postaci kropli do oczu. W tych oczach IOP nie uległo normalizacji przed upływem 6 miesięcy, a różnica w porównaniu z wartością początkową pozostała istotna statystycznie. W grupie DEX konieczność zastosowania leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowego zaistniała w 5 oczach (25%) w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji. W grupie DEX IOP wynosiło <26 mmHg i szybko poddało się leczeniu za pomocą

leków przeciwjaskrowych. Do 3. miesiąca w grupie DEX różnica w IOP była istotna statystycznie w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak do 6. miesiąca IOP wróciło do wartości początkowych. Względne ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku grupy ITA było 2,4 razy wyższe w porównaniu z DEX, a różnica między grupami w wysokości IOP była istotna statystycznie w 3. i 6. mies. na korzyść grupy badanej.

Progresja zaćmy

Spośród oczu z soczewką fakijną na początku badania nowe zmętnienie soczewki lub progresję istniejącego zmętnienia do 6. mies. obserwacji zgłoszono w 7 gałkach ocznych (35%) w grupie ITA oraz w 2 (10%) gałkach ocznych w grupie DEX. W grupie ITA 5 (71,5%) z 7 gałek ocznych ze znaczną progresją zaćmy wymagało zabiegu chirurgicznego pod koniec okresu obserwacji.

Autorzy publikacji wskazali, iż względne ryzyko progresji zaćmy w przypadku grupy ITA było 3,5 razy wyższe w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,25 (95% CI: -0,50; -0,003)].

Dikel 2019

IOP

W 3. miesiącu obserwacji raportowano niższą wartość IOP w grupie DEX w porównaniu z ITA (średnia (SD) równa 18,19 (5,47) w grupie DEX vs 19,50 (4,88) w grupie ITA), w 6. miesiącu wyniki były porównywalne (średnia (SD) równa 17,44 (4,18) w grupie DEX vs 17,00 (3,46) w grupie ITA), natomiast w 12. miesiącu obserwowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą ITA (średnia (SD) równa 16,06 (2,96) w grupie DEX vs 14,10 (3,46) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Istotne zwiększenie wartości IOP raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie [RD = -0,11 (95% CI: -0,45; 0,23)].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W przypadku chorych z zaćmą fakijną wskaźniki progresji choroby wynosiły odpowiednio 8,3% i 50% w grupach DEX i ITA [RD = -0,42 (95% CI: -0,85; 0,01)]. Odsetek chorych, którzy przeszli operację zaćmy był wyższy w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX [RD = -0,24 (95% CI: -0,55; 0,07)]. U żadnego z chorych nie wystąpiły ciężkie powikłania związane z iniekcjami.

Ozkok 2015

IOP

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że zwiększenie IOP >6 mmHg [RD = -0,06 (95% CI: -0,25; 0,13), p=0,764] oraz 21 mmHg [RD = -0,07 (95% CI: -0,29; 0,15), p=0,462] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi DEX i ITA pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze steroidami, mimo że operację zarówno z powodu zaćmy [RD = -0,04 (95% CI: -0,35; 0,27), p=0,701], jak i jaskry [RD = -0,03 (95% CI: -0,10; 0,04), p=0,340] raportowano częściej w grupie ITA w porównaniu z grupą DEX.

Yumusak 2015

W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich powikłań związanych z iniekcjami doszkliskowymi, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki lub urazowe uszkodzenie soczewki. Dodatkowo w grupie ITA u 2 (20,0%) chorych rozwinęła się zaćma. Nie zaobserwowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup.

IOP

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego u 6 (60,0%) chorych z grupy ITA wymagał zastosowania miejscowych leków przeciwjaskrowych. Obniżenie IOP do wartości prawidłowych odnotowano u połowy chorych po 3 miesiącach, a stosowane krople przeciwjaskrowe zostały odstawione. Żaden z chorych nie wymagał operacji filtracyjnej ani żadnej innej inwazyjnej interwencji w celu kontroli IOP.

W czasie badania raportowano wyższą wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie ITA w porównaniu z grupą stosującą DEX (dla okresu obserwacji równego 3 miesiące mediana w grupie DEX równa 19 (12; 22) vs 22 (15; 26) w grupie ITA). W badaniu nie przeprowadzono oceny istotności statystycznej między badanymi grupami.

Ograniczenia

Zgodnie z zapisami uzgodnionego PL wnioskowaną populację docelową dla DEX stanowią pacjenci po niepowodzeniu BEW tj. pacjenci stosujący DEX w ramach II linii leczenia. W obrębie badań pierwotnych włączonych do AKL Wnioskodawcy wyłącznie publikacja Ozkok 2015 uwzględniała pacjentów, u których zmieniono leczenie z BEW na DEX. W kryteriach włączenia do przedłożonych badań nie uwzględniono również przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia BEW, tj. wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ostatnich 6 miesiącach oraz istnienia ryzyka zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego.

Wnioskodawca nie podjął próby zestawienia ocenianej interwencji z fotokoagulacją, jako terapią alternatywną mogącą stanowić komparator w niniejszej analizie klinicznej (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).

W opinii analityków Agencji w ramach schematu PICOS należało także uwzględnić punkty końcowe związane z jakością życia i objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes).

Dostępne wyniki pochodzą głównie z badań obserwacyjnych, retrospektywnych oraz serii przypadków. Brak jest wysokiej jakości, w tym prospektywnych oraz randomizowanych badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo DEX z innymi strategiami terapeutycznymi po niepowodzeniu BEW.

Większość dostępnych wyników z włączonych do analizy badań obejmuje krótkoterminową obserwację (na ogół od 3 do 6 miesięcy), co utrudnia możliwość długoterminowej oceny skuteczności leczenia oraz profilu bezpieczeństwa terapii DEX w ocenianym wskazaniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (Ozurdex) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki.

W ramach przeprowadzonej CMA, porównano stosowanie deksametazonu podawanego w postaci implantu doszklistkowego (DEX) ze stosowaniem acetonidu triamcynolonu podawanego w iniekcji doszklistkowej (ITA), w 3-letnim horyzoncie czasowym.

[redacted] (bez uwzględnienia RSS różnica ta wynosi 6,34 tys. PLN na korzyść ITA).

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie ceny zbytu netto (CZN), przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero.

[redacted] W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Ozurdex nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej są ograniczenia przeprowadzonej AKL rzutujące na zasadność przyjętej techniki analitycznej oraz brak porównania z fotokoagulacją, która jest opcją terapeutyczną dla części pacjentów z populacji docelowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z obrzękiem płamki wtórnym do niedrożności żył siatkówki, w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Ozurdex będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [] w wysokości [] w I roku oraz [] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 2,23 mln PLN w I roku oraz 2,87 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Ozurdex (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [] w I roku oraz [] w II roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci zgłosili główne uwagi do treści kryteriów kwalifikacji, określenia czasu leczenia oraz badań przy kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych refundacyjnych (PBAC 2018, NICE 2011/2015, HAS 2016, NCPE 2012/2013, CADTH 2012, SMC 2012) odnoszących się do wnioskowanej technologii we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z obrzękiem płamki (ME) wtórnym do niedrożności żyły siatkówki (RVO), w tym niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO).

Większość rekomendacji było pozytywnych dla finansowania deksametazonu w ww. wskazaniu, jedynie wytyczne kanadyjskie CADTH 2012 i pierwotnie wytyczne irlandzkie NCPE 2012/2013 nie rekomendowały ocenianej technologii ze względu na jej cenę i krótkotrwały efekt terapeutyczny. W przypadku NCPE 2012/2013 po ponownej analizie i renegocjacji ceny, stwierdzono ostatecznie efektywność kosztową deksametazonu. Zarówno wytyczne brytyjskie (NICE 2011/2015, SMC 2012), jak i australijskie (PBAC 2018) wskazują na zasadność finansowania deksametazonu w szczegółowych wskazaniach, tj. u pacjentów z ME wtórnym do BRVO przy braku uzasadnienia klinicznego dla fotokoagulacji laserowej lub gdy jest nieskuteczna (NICE/SMC) oraz u pacjentów z ME wtórnym do CRVO/BRVO, gdy leki anty-VEGF (np. bewacyzumab) były nieskuteczne lub przeciwwskazane (PBAC).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
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 20191] oraz jako opcja terapeutyczna u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki [RCO 20252]. 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).	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Uwagi do analizy ekonomicznej		
W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono scenariusza analizy wrażliwości, w którym wykorzystano by wartości częstotliwości podań doszklistkowych porównywanych technologii bez zaokrągleń. uzasadnienie (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	?	W odpowiedzi Wnioskodawca wskazał, iż uwaga została uwzględniona: [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] (2 podania na rok dla DEX oraz 3 podania na rok dla ITA) w analizowanym horyzoncie analizy.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Augustin 2014** Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, et al. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2015;233(1):18-26. doi: 10.1159/000368840. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25503473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503473/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Battaglia Parodi 2017** Battaglia Parodi M, Iacono P, Scaramuzzi M, Bandello F. OUTER RETINAL LAYER CHANGES AFTER DEXAMETHASONE IMPLANT FOR CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2017 Oct;37(10):1888-1895. doi: 10.1097/IAE.0000000000001429. PMID: 28030428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030428/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Bezatis 2013** Bezatis A, Spital G, Höhn F, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up -- the SOLO study. *Acta Ophthalmol*. 2013 Aug;91(5):e340-7. doi: 10.1111/aos.12020. Epub 2013 May 3. PMID: 23638803. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638803/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Blanc 2018** Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L, et al. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Aug;256(8):1441-1448. doi: 10.1007/s00417-018-4016-7. Epub 2018 May 31. PMID: 29855706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855706/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Bulut 2016** Bulut MN, Öztürk Y, Çallı Ü, et al. Evaluation of Peripapillary Nerve Fiber Layer after Dexamethasone Implantation (Ozurdex) in Branch Retinal Vein Occlusions. *J Ophthalmol*. 2016;2016:2050796. doi: 10.1155/2016/2050796. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27882244; PMCID: PMC5110886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882244/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Carnevali 2024** Carnevali A, Bacherini D, Metrangola C, et al. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39678032/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Cornish 2023** 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060158/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Coscas 2014** Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jan-Feb;24(1):1-9. doi: 10.5301/ejo.5000376. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24249150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249150/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Dikel 2019** Dikel NH, Yumusak E, Gokcinar NB. Long-term Results of Ranibizumab, Dexamethasone Implant, and Triamcinolone in Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion. *Beyoglu Eye J*. 2019 Dec 27;4(3):141-148. doi: 10.14744/bej.2019.40412. PMID: 35187450; PMCID: PMC8842065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187450/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Fortoul 2015** Fortoul V, Denis P, Kodjikian L. Anatomical and functional recurrence after dexamethasone intravitreal implants: a 6-month prospective study. *Eye (Lond)*. 2015 Jun;29(6):769-75. doi: 10.1038/eye.2015.36. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25853447; PMCID: PMC4469668. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25853447/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Georgalas 2019** Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: a 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019 Dec;38(4):330-337. doi: 10.1080/15569527.2019.1614020. Epub 2019 May 27. PMID: 31060385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060385/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Maggio 2014** Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month follow-up and prognostic factors. *Ophthalmologica*. 2014;232(4):207-15. doi: 10.1159/000364956. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25471901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471901/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Michalska-Malecka 2016** Michalska-Malecka K, Gaborek A, Nowak M, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of glucocorticoids intravitreal implant therapy in macular edema due to retinal vein occlusion. *Clin Interv Aging*. 2016 May 23;11:699-705. doi: 10.2147/CIA.S96674. PMID: 27307716; PMCID: PMC4887062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307716/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Mishra 2018** Mishra SK, Gupta A, Patyal S, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus triamcinolone acetate for macular oedema of central retinal vein occlusion: quantifying efficacy and safety. *Int J Retina Vitreous*. 2018 Mar 26;4:13. doi: 10.1186/s40942-018-0114-2. PMID: 29632703; PMCID: PMC5883339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632703/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Nicula 2020** Nicula C, Nicula D, Rednik A, et al. Morphological and Functional Outcomes after Intravitreal Dexamethasone Injection for Macular Edema in Patients with Central Vein Occlusion at 48-Week Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2020 Feb 11;2020:6830148. doi: 10.1155/2020/6830148. PMID: 32104595; PMCID: PMC7036098. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104595/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Ozkok 2015** Ozkok, A., Saleh, O. A., Sigford, (2015). THE OMAR STUDY. *Retina*, 35(7), 1393–1400. https://www.researchgate.net/publication/272361307_THE_OMAR_STUDY [dostęp: 06.08.2025 r.]

- Pacella 2017** Pacella F, La Torre G, Basili S, i in., Comparison between "early" or "late" intravitreal injection of dexamethasone implant in branch (BRVO) or central (CRVO) retinal vein occlusion: six-months follow-up. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Sep;36(3):224-230.
- Parodi 2015** Parodi MB, Iacono P, Petrucci G, et al. DEXAMETHASONE IMPLANT FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO ISCHEMIC RETINAL VEIN OCCLUSIONS. *Retina*. 2015 Jul;35(7):1387-92. doi: 10.1097/IAE.0000000000000492. PMID: 26102438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102438/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Pommier 2016** Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-Term Real-Life Efficacy and Safety of Repeated Ozurdex® Injections and Factors Associated with Macular Edema Resolution after Retinal Vein Occlusion: The REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica*. 2016;236(4):186-192. doi: 10.1159/000452896. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27926906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926906/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Reid 2015** Reid GA, Sahota DS, Sarhan M. OBSERVED COMPLICATIONS FROM DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA IN RETINAL VEIN OCCLUSION OVER 3 TREATMENT ROUNDS. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1647-55. doi: 10.1097/IAE.0000000000000524. PMID: 25932545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932545/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Simsek 2018** Simsek M, Citirik M, Ozates S, Ozkoyuncu D. The efficacy of intravitreal dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Jun;66(6):831-836. doi: 10.4103/ijo.IJO_1259_17. PMID: 29785994; PMCID: PMC5989508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785994/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Tang 2024** Tang HX, Li JJ, Yuan Y, et al. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Jul 10;19(7):e0305573. doi: 10.1371/journal.pone.0305573. PMID: 38985778; PMCID: PMC11236136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38985778/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Unsal 2015** Unsal E, Eltutar K, Sultan P, Gungel H. The Efficiency of Intravitreal Dexamethasone Implants in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015 Jul-Aug;31(6):350-6. doi: 10.1089/jop.2014.0141. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26133058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133058/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Vural 2019** Vural E., Kadayifcilar S., Eldem B., Visual and anatomic outcomes of cases that have received dexamethasone implant treatment for venous occlusion. *Retina-Vitreus* (2019) 28:3 (239-245).
- Yap 2021** Yap TE, Husein S, Miralles de Imperial-Ollero JA, Colizzi B, Cordeiro MF, Younis S. The efficacy of dexamethasone implants following anti-VEGF failure for macular oedema in retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Nov;31(6):3214-3222. doi: 10.1177/1120672120978355. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33356550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356550/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Yumusak 2016** Yumusak E, Ornek K, Dikel NH. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Nov 4;26(6):627-632. doi: 10.5301/ejo.5000734. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26847213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26847213/> [dostęp: 06.08.2025 r.]
- Yumusak 2015** Yumusak E, Buyuktortop N, Ornek K. Early results of dexamethasone implant, ranibizumab, and triamcinolone in macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;26(1):54-9. doi: 10.5301/ejo.5000637. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26109021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109021/> [dostęp: 06.08.2025 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAO 2025** American Academy of Ophthalmology. Branch Retinal Vein Occlusion. August 4, 2025. https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#Management [dostęp: 07.08.2025 r.]
- AAO 2025a** American Academy of Ophthalmology. Central Retinal Vein Occlusion. January 27, 2025. https://eyewiki.org/Central_Retinal_Vein_Occlusion#Management [dostęp: 07.08.2025 r.]
- CADTH 2012** CDEC final recommendation. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex – Allergan Inc.) Indication: Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion. Final Recommendation – April 25, 2012. <https://www.cda-amc.ca/dexamethasone-intravitreal-implant> (dostęp 01.08.2025)
- EURETINA 2019** Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S., i in., Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), *Ophthalmologica* 2019; 242: 123-162
- HAS 2016** HAS. OZURDEX (dexamethasone). Drug Reviews - Posted on April 25, 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2625992/fr/ozurdex-dexamethasone (dostęp 01.08.2025)
- NCPE 2012/2013** NCPE Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex®). 16/03/2012. [July 2013 - resubmission of pricing information] <https://www.ncpe.ie/dexamethasone-intravitreal-implant-ozurdex/> (dostęp 01.08.2025)
- NICE Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. Technology appraisal guidance Published: 27 July 2011. www.nice.org.uk/guidance/ta229 (dostęp 01.08.2025)
- NICE 2011/2015** NICE Macular oedema (retinal vein occlusion) - dexamethasone: review decision - January 2015. Published: 23 January 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta229/documents/macular-oedema-retinal-vein-occlusion-dexamethasone-review-decision-january-2015> (dostęp 01.08.2025)
- PBAC 2018** PBAC 2018. Dexamethasone: Intravitreal injection 700 micrograms; Ozurdex®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Dexamethasone-psd-march-2018> (dostęp 01.08.2025)
- RCO 2025** The Royal College of Ophthalmologists, Clinical Guidelines Retinal Vein Occlusion (RVO). January 2022. Date of Review: January 2025 <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf> [dostęp: 07.08.2025 r.]
- SMC 2012** Scottish Medicines Consortium 2012. 2nd Re-Submission: dexamethasone 700 microgram intravitreal implant (Ozurdex). SMC No. (652/10). Published 11 June 2012. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dexamethasone-ozurdex-resubmission-65210/> (dostęp 01.08.2025)

Pozostałe publikacje

ChPL Ozurdex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex. Data ostatniej aktualizacji: 02.07.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.08.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Raport OT.422.1.64.2024	Opracowanie dotyczące oceny zasadności rozszerzenia programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” o zapisy dotyczące leczenia zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki bewacyzumabem oraz oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu pozarejestracyjnym. Opracowanie nr: OT.422.1.64.2024. Data ukończenia: 24 stycznia 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/223/RPT/OT.422.1.64.2024_PL_off_bewacyzumab_BIP_R_EOPTR%20(1).pdf [dostęp: 07.08.2025 r.]

13. Załączniki

1. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
2. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
3. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
4. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do niedrożności żył siatkówki. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Warszawa, 21.07.2025 r.
5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon).
6. Uzgodniony Program Lekowy

Tabela 56. Treść uzgodnionego programu lekowego

C. LECZENIE PACJENTÓW Z ZAKRZPEM ŻYŁ SIATKÓWKI (RVO)		
Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorób Siatkówki, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny), na wniosek lekarza prowadzącego. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący. W programie finansuje się leczenie obrzęku płamki wtórnego do zakrzepu żył siatkówki (RVO) bewacyzumabem oraz deksametazonem w postaci implantu doszklistkowego. 3. Kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej; - obrzęk płamki wtórny do RVO zdiagnozowany w ciągu 9 miesięcy od rozpoznania RVO; - średnia grubość środkowego podpoła siatkówki >250 µm w badaniu OCT; - najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,05 – 0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); - zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszklistkowych;	1. Dawkowanie leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania oraz ewentualnego podania kolejnych dawek leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego leku. 1.1. Zalecane dawki na jedno podanie doszklistkowe to: - bewacyzumab – 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; - deksametazon – 700 µg, co odpowiada jednemu implantowi doszklistkowemu. 1.2. Rozpoczęcie leczenia – faza nasycająca Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc bewacyzumabu (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące. U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem, leczenie należy prowadzić z wykorzystaniem <i>deksametazonu</i> w postaci implantu. 1.3. Faza podtrzymująca Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp pomiędzy	1. Badania przy kwalifikacji - badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; - OCT (optyczna koherentna tomografia); - fotografia dna oka; - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego; - w przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu. W przypadkach badań obrazowych zalecane jest w miarę możliwości stosowanie urządzeń szerokokątnych. 2. Monitorowanie leczenia - badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;

6) brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trakeji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 7) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii proliferacyjnej; 8) brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; 9) brak neowaskularyzacji tęczówki; 10) brak jaskry neowaskularnej; 11) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 12) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 13) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nerokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF lub steroidoterapii, takich jak: d) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), e) DRIL w obszarze poddołkowym, f) makulopatia niedokrwienna; 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL 15) brak innych przeciwwskazań do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego i wiedzę medyczną. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 4. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych	dawkami po fazie nasycenia może pozostać comiesięczny lub może zostać wydłużony według schematu dawkowania „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”), w którym odstęp między kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 4 po pierwszych 5 iniekcjach bewacyzumabu odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku. 1.4. Kontynuacja terapii rozpoczętej poza programem W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli leczenie w ramach innego źródła finansowania, schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent. 1.5. Wstrzymanie podawania leku Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi: 1) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia); 2) rozerwanie siatkówki;	2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) opcjonalnie - fotografia dna oka; 4) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). Badania wymienione powyżej przeprowadza się przed każdym podaniem leku, w dniu jego podania lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem, zgodnie z harmonogramem dawkowania. Fotokoagulację siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. 2.1. Monitorowanie skuteczności leczenia Ocena skuteczności leczenia przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny po zgłoszeniu pacjenta przez lekarza prowadzącego w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Brak zgłoszenia równoznaczny jest z wyłączeniem pacjenta z programu. Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz prowadzący na podstawie kryteriów włączenia. Ocena skuteczności leczenia odbywa się: 1) po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 dawek bewacyzumabu; 2) po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 11 dawek bewacyzumabu;
---	--	--

grup pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie BRVO i CRVO iniekcjami doszklistkowymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-VEGF, rekombinowanym białkiem fuzyjnym lub implantami doszklistkowymi z deksametazonem: a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne - lub b) w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowej - lub c) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.	3) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący); 4) brak aktywności choroby. O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu. 1.6. Zmiana leku Zmiana leku na implant z deksametazonem w programie odbywa się za zgodą Zespołu Koordynacyjnego: 3) po 5 iniekcjach bewacyzumabu w przypadku wyeliminowania stref niedokrwiennych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności opisanej w kryteriach oceny odpowiedzi na terapię w pkt. 2.1. Monitorowanie skuteczności leczenia; 4) po 11 iniekcjach bewacyzumabu w przypadku wyeliminowania stref niedokrwiennych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej i braku skuteczności opisanej w kryteriach oceny odpowiedzi na terapię w pkt. 2.1. Monitorowanie skuteczności leczenia. 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.	3) po 3 dawkach deksametazonu, nie później niż 2 miesiące od podania ostatniej dawki deksametazonu. Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych o: 1) kontynuacji leczenia bez zmiany leku w przypadku bewacyzumabu; 2) kontynuacji leczenia ze zmianą leku na implant z deksametazonem; 3) wyłączeniu pacjenta z programu ze względu na brak skuteczności po 11 iniekcjach bewacyzumabu lub 3 dawkach deksametazonu w postaci implantu; 4) wyłączeniu pacjenta z programu ze względu na stabilne wyleczenie. Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują: 1) poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), lub do wartości $\geq 0,8$; 2) zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) lub zmniejszenie grubości siatkówki do wartości $\leq 300 \mu\text{m}$. 3) wyeliminowanie stref niedokrwiennych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej z początku leczenia i punktu kontrolnego poprzedzającego zgłoszenie do oceny skuteczności terapii. Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie. Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny
--	---	---

5. Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w pkt. <i>Kryteria wyłączenia</i> lub <i>Monitorowanie skuteczności leczenia</i>. 6. Kryteria wyłączenia 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $\leq 0,05$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej; 8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji bewacyzumabu w okresie 4 miesięcy		od zaprzestania podawania serii iniekcji leku, poprzedzających ocenę. Zespół Koordynacyjny oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym: 1) po 5 zastrzykach bewacyzumabu; 2) po 11 zastrzykach bewacyzumabu; 3) po 3 dawkach deksametazonu. Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny zgłasza lekarz prowadzący. W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny pacjent zostanie wyłączony z programu. Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz prowadzący na podstawie kryteriów włączenia. 3. Monitorowanie programu 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
--	--	---

i 8 miesięcy dla implantu z deksametazonem od podania ostatniej dawki leku; 9) brak aktywności choroby lub jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia bewacyzumabem lub deksametazonem; 10) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).		
---	--	--