



Rekomendacja nr 117/2025

z dnia 22 sierpnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H34, H35.3, H36.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD 10: H34, H35.3, H36.0).

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu dostępnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.70 [PL] dla pacjentów z obrzękiem płamki wtórnym do zakrzepu żył siatkówki [RVO]. Wniosek dotyczy produktu Ozurdex, zawierającego deksametazon [DEX] w postaci implantu do ciała szklistego oka w aplikatorze. Aktualnie dla pacjentów z RVO dostępny jest bewacyzumab [BEW] w PL, stosowany off-label, zabiegi fotokoagulacji oraz inny steryd w podaniu doszkliskowym – triamcynolon [TAC] sprowadzany w imporcie docelowym. Zgodnie z wnioskiem DEX miałby być stosowany w przypadku nieskuteczności BEW lub w pierwszej linii leczenia w przypadku wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego na 6 miesięcy przed planowanym włączeniem pacjenta do programu. Ozurdex jest aktualnie finansowany w procedurze ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL].

Nie odnaleziono badań naukowych w pełni odpowiadających rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa opiera się m.in. na danych z randomizowanego badania Mishra 2018, w którym pacjenci stosowali DEX lub TCA jako pierwszy wybór leczenia, przy czym nie odniesiono się do historii zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dla pacjentów, u których jako pierwszą linię stosowano BEW odnaleziono jedynie niskiej wiarygodności analizę retrospektywną z 2015 r. Nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do skuteczności terapeutycznej. W analizach przedstawiono również wyniki licznych analiz retrospektywnych, które potwierdzają wnioskowanie odnośnie do braku dodatkowych efektów zdrowotnych dostarczanych przez DEX. Głównym ograniczeniem wnioskowania jest fakt, że docelowa populacja pacjentów określona przez PL nie odpowiada populacji w badaniach klinicznych.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że DEX jest droższą opcją terapeutyczną względem TAC. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego oszacowano na poziomie [redacted] mln zł w ciągu dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej. Największym zakresem niepewności charakteryzuje się oszacowanie populacji docelowej. Zwraca się również uwagę na znaczące różnice w zakresie możliwej rozliczania wartości podania TAC, co potencjalnie może wpływać wyższe koszty po stronie TAC.

Odnaleziono dokumenty z 6 zagranicznych instytucji HTA. Zdecydowana większość rozstrzygnięć była pozytywna poza oceną kanadyjską CADTH 2012. W negatywnej rekomendacji wskazano na wysoką cenę produktu oraz wyniki bezpośrednich porównań z iniekcją pozorowaną (placebo) wskazujące wyłącznie na krótkotrwały efekt kliniczny. W dokumentach z pozytywnym rozstrzygnięciem nie było jednoznaczności w odniesieniu do dostarczanego efektu zdrowotnego. W dwóch dokumentach DEX wskazano jako opcję po nieskuteczności fotokoagulacji w przypadku pacjentów z niedrożnością gałęzi RVO, w dwóch innych wskazano jako kryterium włączenia nieskuteczność leczenia anty-VEGF.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Ozurdex.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Ozurdex (deksametazon), 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 µg, GTIN: 05909990796663 (cena zbytu netto [CZN] [REDAKTED] zł); w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD 10: H34, H35.3, H36.0)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej 1161.1, deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego.

Problem zdrowotny

Niedrożność żył siatkówki [RVO] jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób starszych i drugą najczęstszą chorobą naczyniową siatkówki po retinopatii cukrzycowej. Istnieją dwa typy, sklasyfikowane zgodnie z miejscem okluzji. W centralnym RVO (CRVO) okluzja znajduje się w blaszce sitowej nerwu wzrokowego lub proksymalnie do niej, gdzie centralna żyła siatkówki wychodzi z oka. CRVO dzieli się dalej na kategorie perfundowane (bez niedokrwienia) i nieperfundowane (niedokrwienne). Zator gałęzi żyły środkowej siatkówki [BRVO] definiowane jest jako zamknięcie światła w dowolnej gałęzi żyły środkowej siatkówki. Okluzje występujące w proksymalnej części pnia żyły środkowej siatkówki skutkują niedrożnością żyły półsiatkówkowej (HRVO), która jest uważana za podtyp CRVO lub BRVO. Również jak w przypadku CRVO, wyróżnia się 2 postacie BRVO – niedokrwienne i bez niedokrwienia.

W oparciu o dane NFZ z lat 2006-2025 dla liczby pacjentów dorosłych zauważalny jest wyraźny trend wzrostowy w zakresie chorobowości sprawozdawczej (występowanie co najmniej jednego świadczenia sprawozdanego z rozpoznaniem głównym H34 wg ICD-10). W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku odnotowano 16 428 pacjentów, ze średnim wiekiem 69 lat. Dekadę wcześniej liczba pacjentów wynosiła 10 783 pacjentów. W programie lekowym B.70 od kwietnia 2025 r. funkcjonuje moduł C przeznaczony dla pacjentów z RVO, aktualnie dostępny jest wyłącznie bewacyzumab. Odnotowano również wykorzystanie produktu leczniczego Ozurdex u pacjentów z RVO w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych, zgodnie z danymi było to odpowiednio 5 w 2023 r., 20 w 2024 r. oraz 4 pacjentów do kwietnia 2025 r.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe możliwe do finansowania ze środków publicznych, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest triamcynolon podawany doszkliskowo [TAC] wskazany przez wnioskodawcę. Należy jednak wskazać, że u pacjentów na podobnym stadium zaawansowania choroby w PL dostępne jest leczenie z wykorzystaniem bewacyzumabu. Równolegle do farmakoterapii pacjenci mają dostęp do zabiegów fotokoagulacji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną w produkcie leczniczym Ozurdex jest deksametazon, silnie działający kortykosteroid, który powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwoobrzękowo, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Ozurdex jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO). Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DEX vs TAC na podstawie jednego badania pierwotnego z randomizacją 1:1. W badaniu Mishra 2018 wzięli udział pacjenci z niedokrwinnym

CRVO ze znaczącym obrzękiem plamki. Wykluczano pacjentów z wcześniejszym leczeniem doszkliskowym lub fotokoagulacją laserową. Grupy badawcze były równe, po 20 pacjentów.

W rekomendacji odniesiono się do punktów oceny skuteczności przyjętych jak w PL, czyli poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku [BCVA] oraz zmniejszenie grubości siatkówki w dołku [CMT].

Do analizy włączono również 4 opisy badań retrospektywnych, 19 analiz typu RWE oraz 20 opracowań wtórnych. Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji [AWA].

Skuteczność

BCVA (po 6. miesiącu obserwacji)

- mediana 0,48 DEX vs 0,39 TAC; wynik nieistotny statystycznie.

CMT (po 6. miesiącu obserwacji)

- mediana 232 μm DEX vs 232 μm TAC; wynik nieistotny statystycznie.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

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. W czasie badania raportowano istotnie statystycznie niższe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie DEX w porównaniu z grupą TAC.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Ozurdex

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia DEX obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięć 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 związanych ze stosowaniem DEX z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak odpowiednich dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego. Należy wskazać, że kryteria kwalifikacji do programu są identyczne dla DEX i BEW i nie odnoszą się do kwestii wyboru leku, który miałby być stosowany jako pierwszy. Natomiast zgodnie z dalszym opisem w programie w zakresie dawkowania leków, początkowe leczenie zakładałoby wykorzystanie BEW, a następnie w sytuacji braku skuteczności lub wystąpienia przeciwwskazań (wystąpienie w okresie 6 miesięcy przed planowanym włączeniem do PL incydentu sercowo-naczyniowego) DEX. Nie odnaleziono żadnych dowodów odpowiadających w pełni na takie założenie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono mechanizm dzielenia ryzyka. [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów [CMA] DEX w horyzoncie 3-letnim, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] względem TAC. Uwzględniono koszty leków, ich podania, diagnostyki i monitorowania.

Wyniki analizy podstawowej z RSS

Wykazano, że DEX jest technologią droższą od TAC o [redacted] zł. Progowa CZN wyniosłaby [redacted] zł.

W analizie wrażliwości testowano 17 wariantów. W jednym wariantcie (alternatywna wartość rozliczanego produktu w ramach którego następuje podanie TAC) dochodzi do zmiany wnioskowania.

Wówczas w perspektywie 3 lat refundacja DEX mogłaby prowadzić do zmniejszenia wydatków płatnika o [] zł względem TAC.

Ograniczenia

Założenia dotyczące wykorzystania zasobów (liczby iniekcji ocenianych technologii) zostały przetestowane w analizie wrażliwości nie wskazując na zmianę wnioskowania, niemniej biorąc pod uwagę fakt niedawnego wprowadzenia do refundacji BEW w RCO założenia wiążą się z niepewnością aktualnej praktyki. Nieznany jest wpływ DEX lub TAC na konieczność/zasadność wykonania fotokoagulacji, o której mowa w PL, model nie uwzględniał tych kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.)

Zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowana CZN wynosi [] zł.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym na: [] oraz [] odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii może wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika [mln zł] o [] oraz [] odpowiednio w I i II roku;

Koszty DEX wyniosą łącznie [] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla 20 wariantów wykazała podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej zmianę wnioskowania w jednym wariancie.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Największym zakresem niepewności charakteryzuje się oszacowanie populacji docelowej. Zwraca się również uwagę na znaczące różnice w zakresie możliwej rozliczanej wartości podania TAC (brak powszechnej refundacji), co potencjalnie może wpływać na wnioskowanie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ozurdex jest aktualnie finansowany w dwóch programach lekowych, we wnioskowanym B.70 dla pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej oraz w B.105 dla pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka. Przedłożona propozycja jest tożsama z funkcjonującymi zapisami dla innych wskazań oraz z wartością sprawozdawaną przy rozliczeniu RDTL. Należy jednak wskazać, że propozycja skutkuje wyższymi kosztami względem komparatora przy jednoczesnym stwierdzeniu braku dodatkowych efektów klinicznych. Oczekiwane byłoby pogłębienie RSS skutkujące obniżeniem CHB o kolejne 63%.

Uwagi do programu lekowego

W aktualnym brzmieniu program lekowy w sposób niejednoznaczny określa pozycję terapeutyczną DEX względem BEW (tożsame kryteria kwalifikacji pacjentów, a różniące zapisy w części dotyczącej dawkowania i możliwości zmiany leczenia).

Kryteria włączenia powinny zostać rozdzielone i określać populację docelową pacjentów kwalifikujących się do podania DEX jako brak pełnej skuteczności wcześniejszego leczenia anty-VEGF (ze względu na sprawozdawane podania innych niż BEW w ramach jednorodnych grup pacjentów), określonej jako stosowanie co najmniej 5 iniekcji, przy jednoczesnym stwierdzeniu: braku poprawy BCVA o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) lub do wartości $\geq 0,8$; braku zmniejszenia grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego lub zmniejszenie grubości siatkówki do wartości $\leq 300 \mu\text{m}$ oraz wyeliminowaniu stref niedokrwienych stwierdzonych na podstawie porównania badań angiografii fluoresceinowej.

Program we wstępie do modułu C powinien zawierać opis oczekiwanego schematu terapeutycznego wskazując, że refundacja obejmuje rozpoczęcie leczenia bewacyzumabem a następnie możliwość zastosowania deksametazonu, za wyjątkiem pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach wystąpił incydent sercowo-naczyniowy i istnieje ryzyko zaostrzenia przebiegu stanu ogólnego w przypadku rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wytycznych nie odniesiono się w jednolity sposób do pozycjonowania DEX względem BEW jako leku drugiego rzutu. W przypadku CRVO kortykosteroidy wymieniane są obok przeciwciał anti-VEGF, w odniesieniu do BRVO raczej wskazuje się anti-VEGF jako leki pierwszego wyboru. W jednym dokumencie odniesiono się również do możliwości zamiany w przypadku braku skuteczności leku anti-VEGF na kortykosteroid i odwrotnie. Jednocześnie podkreślono, że nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności takiej strategii.

Rekomendacje refundacyjne

W odniesieniu do DEX w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do RVO odnaleziono dokumenty z 6 zagranicznych instytucji HTA z lat 2011-2018. Zdecydowana większość rozstrzygnięć była pozytywna poza oceną kanadyjską CADTH 2012. W negatywnej rekomendacji wskazano na wysoką cenę produktu oraz wyniki bezpośrednich porównań z iniekcją pozorowaną (placebo) wskazujące wyłącznie na krótkotrwały efekt kliniczny. W dokumentach z pozytywnym rozstrzygnięciem nie było jednoznaczności w odniesieniu do dostarczanego efektu zdrowotnego. W dwóch dokumentach DEX wskazano jako opcję po nieskuteczności fotokoagulacji w przypadku pacjentów z niedrożnością gałęzi RVO, w dwóch innych wskazano jako kryterium włączenia nieskuteczność leczenia anti-VEGF.

Wnioskowana technologia jest w refundacji w 22 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA. Zakres wskazań jest zróżnicowany, w części krajów refundowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań, natomiast w kilku przypadkach wskazano, że jest dostępny jako lek stosowany w ramach leczenia szpitalnego, w innych krajach dostępny dla indywidualnych pacjentów lub we wskazaniach nie obejmujących RVO.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.254.2025.10.EBI) w sprawie oceny leku: Ozurdex (deksametazon), implant do ciała szklonego w aplikatorze, 700 mcg, 1 implant, GTIN: 05909990796663; w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H34, H35.3, H36.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2025 z dnia 18 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon) w ramach programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H34, H35.3, H36.0)”
2. Raport nr OT.423.1.37.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ozurdex (deksametazon) w ramach modułu C programu lekowego B.70. Leczenie pacjentów z zakrzepem żył siatkówki (RVO)”; data ukończenia: 8 sierpnia 2025 r.