



## Rekomendacja nr 45/2016

z dnia 28 lipca 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ozurdex,  
deksametazon, implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg,  
w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia  
spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10  
H35.8)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy deksametazonem a aktywnym komparatorem stosowanym obecnie w ramach praktyki klinicznej (triamcynolonem).

Przeprowadzona analiza skuteczności względem schematu iniekcji pozorowanej/obserwacji wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, jednak należy mieć na uwadze, że nie jest to aktualna praktyka lekarska, zaś analiza oparta była na badaniach dla populacji szerszej niż wnioskowana.

Ponadto należy zauważyć, że deksametazon charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, z którym związane jest m.in. ryzyko występowania zaćmy oraz późniejszej konieczności jej leczenia operacyjnego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe od obecnie finansowanego leczenia alternatywnego (zaś w ramach porównania z iniekcją pozorowaną/obserwacją kosztowo nieefektywne), zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją deksametazonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 8,9 mln zł, 13,38 mln zł i 9,5 mln zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka.



W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Zgodnie z zaproponowanym kształtem programu lekowego (nieskuteczność tylko jednej wcześniejszej terapii) w warunkach rzeczywistych spodziewać się można wzrostu populacji kwalifikującej się do terapii.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Ozurdex, deksametazon, implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, cena zbytu netto:                     

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8). Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Cukrzycowy obrzęk plamki ((ang. diabetic macular edema), DME) jest jednym z objawów retinopatii cukrzycowej. Objawem cukrzycowego obrzęku plamki jest pogrubienie siatkówki, które jest najlepiej widoczne w badaniu pośrednim w lampie szczelinowej z użyciem trójlustera.

Obrzęk plamki jest definiowany jako pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde leżące na jej obszarze, tzn. w promieniu 1500  $\mu\text{m}$  od centrum dołeczka.

Wyodrębnia się klinicznie znamienne obrzęk plamki, definiowany przez EDTRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) jako:

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

Cukrzycowy obrzęk plamki jest najczęstszą przyczyną utraty ostrości wzroku wśród osób z cukrzycą. Wpływa on na widzenie centralne i może pojawiać się na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej, dodatkowo jest głównym powodem komplikacji związanych z widzeniem w jej przebiegu (najczęściej u osób starszych chorych na cukrzycę typu 2). Chorobowość z powodu cukrzycowego obrzęku plamki wśród chorych na cukrzycę wynosi 6,81%. Klinicznie istotny cukrzycowy obrzęk plamki występuje u 4,3% osób z cukrzycą typu 1, u 5,1% osób z cukrzycą typu 2 (przyjmujących insulinę) oraz u 1,3% chorych na cukrzycę typu 2 (nieprzyjmujących insuliny).

Według danych z badania Wisconsin Epidemiologic Study in Diabetic Retinopathy (WESDR) chorobowość cukrzycowego obrzęku plamki wynosi 3% wśród osób z łagodną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową, 38% wśród osób z umiarkowaną oraz ciężką nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową oraz sięga ok 71% wśród osób z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.

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

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, wskazuje się na następujące metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki: doszkliskowe iniekcje preparatami anti-VEGF, fotokoagulację laserową siatkówki, doszkliskowe iniekcje kortykosteroidów (triamcynolonu, deksametazonu lub fluocynolonu), witrektomię oraz terapie złożone (fotokoagulacja (FK) łącznie z preparatem anti-VEGF, ranibizumab+FK, panfotokoagulacja+FK+ranibizumab/triamcynolon, bewacyzumab+triamcynolon, bewacyzumab+FK lub triamcynolon+FK)

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

Według opinii ekspertów klinicznych, obecnie stosowany w polskiej praktyce klinicznej, w ocenianym wskazaniu jest triamcynolon (stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, off-label).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Deksametazon (DEX) – silnie działający kortykosteroid – powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek 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 gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO);
- zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności DEX przeprowadzono w porównaniu z leczeniem pozorowanym lub obserwacją (SHAM/OBS) oraz z octanem triamcynolonu (TRI) w postaci iniekcji doszkliskowych. Do analizy

włączono 3 pierwotne badania RCT (badanie kliniczne z randomizacją, ang. randomized clinical trial) bezpośrednio porównujące DEX vs. z SHAM/OBS (badania MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906) oraz 6 badań RCT do analizy porównania pośredniego DEX vs. TRI (przez wspólną grupę referencyjną). Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła od 60 do 840 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 12 do 39 miesięcy. Badania zostały ocenione na 1-5/5 punktów w skali Jadad.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednio DEX vs. SHAM - wyniki w długim okresie obserwacji

W badaniach porównujących bezpośrednio DEX z SHAM w długim okresie obserwacji (badania MEAD-010 i MEAD-011, okres obserwacji 12, 24 i 36/39 miesięcy) raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej, obejmujące:

- 1,64 oraz 2,10 krotną poprawę ostrości widzenia  $\geq 15$  liter w 24 i 36/39 miesiącu (metaanaliza wyników, iloraz szans (ang. odds ratio - OR) (95% CI)=1,64 (1,05; 2,55); 2,10 (1,39; 3,16), NNT (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, korzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (NNT – ang. number needed to treat)=18 (10; 158); 10 (7; 22))
- 2,19 krotną poprawę ostrości widzenia  $\geq 15$  liter w 36/39 miesiącu w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem (OR(95% CI)=2,19 (1,34; 3,57), NNT=10 (6; 26))
- Prawie 2 krotną poprawę ostrości widzenia  $\geq 15$  liter w 36/39 miesiącu w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych fotokoagulacją laserową (OR(95% CI)=1,99 (1,21; 3,28), NNT=11 (7; 39))
- [redacted] oraz 1,82 krotną poprawę ostrości wzroku  $\geq 10$  liter w 24 i 36/39 miesiącu (OR(95% CI)= [redacted], 1,82 (1,31; 2,52), NNT (95% CI)= [redacted]; 9 (6; 18))
- Krótszy czas do wystąpienia istotnej poprawy ostrości wzroku  $\geq 15$  liter względem wartości wyjściowych ( $p < 0,001$ )
- Średni wzrost ostrości widzenia w 39 miesiącu o ok. 2 litery (mierzony liczbą liter) (średnia różnic (ang. mean difference - MD)(95% CI)= 2,19 (0,01; 4,37))
- Średni wzrost ostrości widzenia w 39 miesiącu o:
  - 1,5 litery dla populacji ITT (intention to treat; zgodnej z protokołem badania) (MD(95% CI)= 1,50 (0,29; 2,71))
  - 1,7 litery dla populacji wcześniej leczonych ogółem (MD(95% CI)= 1,70 (0,28; 3,12);
  - 1,5 litery dla populacji wcześniej leczonych koagulacją laserową (MD(95% CI)= 1,50 (0,03; 2,97))
- Redukcję centralnej grubości siatkówki o 55,20  $\mu\text{m}$  względem wartości początkowej po 36/39 miesiącu (MD(95% CI)= - 55,20 (- 84,22; - 26,18))
- Średnią zmianę centralnej grubości siatkówki w czasie trwania badania o 69,70  $\mu\text{m}$  (MD(95% CI)= - 69,70 (- 88,40; - 51,00))
- Średnią zmianę centralnej grubości siatkówki u pacjentów:
  - wcześniej leczonych ogółem o 87  $\mu\text{m}$  (MD(95% CI)= -87 (-109; -65))
  - wcześniej leczonych koagulacją laserową o 84  $\mu\text{m}$  (MD(95% CI)= -84 (-107; -61))

Nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic dla poprawy ostrości widzenia oraz redukcji centralnej grubości siatkówki w 12 miesiącu obserwacji.

#### Porównanie bezpośrednie DEX vs. SHAM/OBS - wyniki w krótkim okresie obserwacji

W badaniach porównujących bezpośrednio DEX z SHAM/OBS w krótkim okresie obserwacji (badania MEAD-010, MEAD-011, NCT00035906, okres obserwacji 6 miesięcy) raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla poprawy ostrości widzenia  $\geq 15$  liter (metaanaliza wyników, OR(95% CI) = 2,20 (1,31; 3,70)).

Brak istotności statystycznej różnic w krótkim okresie odnotowano dla punktów końcowych:

- poprawa ostrości wzroku  $\geq 10$  liter,
- redukcja centralnej grubości siatkówki.

#### Porównanie pośrednie DEX vs. TRI

W zakresie porównania pośredniego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla poprawy ostrości widzenia zarówno dla  $\geq 10$  liter jak i  $\geq 15$  liter.

W odniesieniu do średniej zmiany ostrości wzroku okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące raportowano istotną statystycznie różnicę na korzyść komparatora (OR(95% CI) = -5,92 (-10,69; -1,15)).

#### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie bezpośrednie DEX vs. SHAM (długi okres obserwacji 12, 24, 36/39 miesięcy)

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z iniekcją pozorowaną uzyskano dla:

- przerwania badania ogółem w każdym z okresów obserwacji:
  - okres obserwacji 12 miesięcy ((OR (95% CI)= 0,35 (0,24; 0,49), NNT(95% CI)= 5 (4; 8)
  - okres obserwacji 24 miesiące (OR=0,38 (0,28; 0,52); NNT=5 (4; 7))
  - okres obserwacji 36/39 miesięcy (OR=0,43 (0,32; 0,58); NNT=5 (4; 8))
  - okres obserwacji 36/39 miesięcy u pacjentów wcześniej leczonych (OR=0,37 (0,26; 0,53), NNT=5 (4; 7))
  -
- przerwania badania z powodu braku skuteczności:
  - w grupie leczonych ogółem (OR(95% CI)=0,22 (0,14; 0,36); NNT(95% CI)= =6 (5; 9))
  - w grupie wcześniej leczonych (OR(95% CI)=0,19 (0,10; 0,34), NNT(95% CI)=6 (5; 8))

Gorszy profil bezpieczeństwa DEX zaobserwowano dla punktów końcowych obejmujących:

- 10 krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) lub jaskry (OR(95% CI)=10,39 (6,16; 17,51), NNH liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) (95% CI = 4 (3;4)) (dla każdego punktu końcowego związanego z IOP, w tym działań niepożądanych związanych z IOP w populacji pacjentów wcześniej leczonych uzyskano istotne statystycznie wyniki na niekorzyść DEX)

- 8-krotne większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaćmy w grupie leczonych ogółem i 9-krotne większe w grupie wcześniej leczonych (OR(95% CI)=8,22 (5,50; 12,28); 9,42 (5,80; 15,29); NNH(95% CI)=3 (2;3); 2 (2; 3))
- 18-krotnie wyższe prawdopodobieństwo konieczności wykonania operacji zaćmy u pacjentów z naturalną soczewką (OR(95% CI)=18,66 (10,89; 31,97), NNH=2 (2;3))
- 1,6-krotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR(95% CI)= 1,60 (1,14; 2,22) (dla każdego punktu końcowego opisującego ciężkie zdarzenia niepożądane uzyskano istotne statystycznie wyniki na niekorzyść DEX)

Ponadto w grupie DEX, w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie częściej występowały oczne zdarzenia niepożądane tj.: zdarzenia niepożądane ogółem, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaćma, nadciśnienie oczne, zmętnienie soczewki, obrzęk spojówek, zaćma podtorebkowa, męty ciała szklistego, zapalenie spojówek, suche oko, zmniejszona ostrość widzenia oraz wylew spojówkowy

W grupie DEX, w porównaniu do grupy SHAM, istotnie statystycznie rzadziej występowała neowaskularyzacja siatkówki.

#### Porównanie bezpośrednie DEX vs. SHAM/OBS dla krótkiego okresu (6 miesięcy)

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

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z iniekcją pozorowaną/obserwacją uzyskano dla: ocznych zdarzeń niepożądanych (m.in. męty ciała szklistego, obecność komórek zapalnych w komorze przedniej, krwotok do ciała szklistego) oraz podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego.

#### Porównanie pośrednie DEX vs. TRI

Dla porównania pośredniego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie oceny bezpieczeństwa obejmującej: przerwanie badania ogółem ( w okresie 36 miesięcy) i częstości przerwania badania ogółem (w okresie 24 miesiące).

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Najczęściej występujące działania niepożądane wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex:

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) – zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, wylew spojówkowy;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, zmętnienie ciała szklistego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek, bóle głowy;

#### *Skuteczność praktyczna*

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań klinicznych dla populacji zgodnej z populacją pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego (populacja analizowana w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla leku Ozurdex jest szersza, przy czym obejmuje populację ujętą we wniosku refundacyjnym). Do badań MEAD włączano pacjentów zarówno

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

- Populacja w większości badań włączonych po porównania pośredniego dotyczyła pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze leczenie (w większości badań fotokoagulację), jednakże w nieopublikowanym badaniu ETDRS uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, natomiast w badaniach Olk 1986 oraz Ladas 1993 nie przedstawiono dokładnych danych na temat wcześniejszych terapii lub ich braku oraz dokładnego statusu choroby;
- Do badań włączonych do porównania pośredniego (Olk 1986, Ladas 1993, DRCR.net 2008 i Gillies 2006) zostali włączeni pacjenci z obuocznym DME (bilateral DME) (od ok.19% do ok. 74% populacji), u których do jednego oka podawano ocenianą interwencję, natomiast do drugiego kontrolę – „istnieje pewne prawdopodobieństwo, iż podanie interwencji do jednego oka wpłynie na wynik widzenia w drugim oku (przenikanie leku do krwiobiegu); zastosowanie obliczeń statystycznych nie uwzględniało współczynnika korelacji dla tych samych pacjentów znajdujących się w obu grupach terapeutycznych (przy zastosowaniu interwencji do obu oczu u danego pacjenta).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono opublikowanych badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej deksametazonu podawanego doszkliskowo (DEX) z octanem triamcynolonu (TRI) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki, w związku z czym autorzy przeglądu wnioskodawcy przeprowadzili analizę pośrednią przez wspólną grupę referencyjną.
- Liczba pacjentów włączonych do badań MEAD była zbliżona (po ok. 175 pacjentów w każdym ramieniu badania), natomiast w badaniu NCT00035906 uczestniczyło trzykrotnie mniej pacjentów (po 57 pacjentów w każdym ramieniu badania). Ponadto pomiędzy badaniami zidentyfikowano nieznaczne różnice w zakresie metodologii odnoszące się do zaślepienia prób oraz czasu trwania prób: długoterminowe (3 lata) i krótkoterminowe (6 miesięcy). Pomimo zaobserwowanych różnic w ramach analizy klinicznej przeprowadzono metaanalizę uzyskanych wyników.
- Analizę kliniczną w zakresie porównania DEX vs. TRI wykonano przy pomocy porównania pośredniego, które wpływa na ograniczone wnioskowanie. Ponadto badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się niską jakością m.in. z powodu braku zaślepienia, braku informacji na temat randomizacji oraz braku informacji na temat hipotezy badawczej. Ponadto włączone do porównania badanie ETDRS jest badaniem nieopublikowanym, brak jest informacji na jego temat w rejestrze ClinicalTrials.gov. Dane dotyczące badania ETDRS wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy pobrano z nieopublikowanego raportu HTA (SMC 2014);
- Dla punktów końcowych: poprawa BCVA  $\geq 10$  i  $\geq 15$  liter, średnia zmiana BCVA, przerwanie badania ogółem, nie było możliwe przeprowadzenia porównania pośredniego deksametazonu z triamcynolonem, z powodu rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź z powodu braku możliwości przeprowadzenia odpowiednich obliczeń statystycznych;

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono źródła informacji, na podstawie którego stwierdzano istotność kliniczną poprawy w ocenianych punktach końcowych.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

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

Ocenę efektywności kosztowej DEX przeprowadzono względem schematu SHAM/OBS oraz TRI.

Porównanie DEX vs. SHAM/OBS przeprowadzono przy użyciu analizy kosztu-użyteczności (CUA) w 15 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Natomiast porównanie DEX vs. TRI przeprowadzono przy użyciu analizy minimalizacji kosztu (CMA) w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

#### Wyniki CUA - DEX vs. SHAM/OBS

Według modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (produkt leczniczy Ozurdex) wynosi [redacted] oraz 171 811 PLN/QALY w wariacie bez RSS. Uzyskane wyniki przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi z perspektywy płatnika publicznego 2 714,70 PLN w wariacie bez RSS oraz [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy nie powodują zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ocenianej technologii medycznej w porównaniu do komparatora (DEX vs. SHAM/OBS) – dla każdego testowanego parametru pozostaje ona nieefektywna kosztowo

#### Wyniki CMA - DEX vs. TRI



Według modelu wnioskodawcy wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy ocenianą interwencją (Ozurdex), a komparatorem (triamcynolon) wynosi [redacted] oraz 16 627,68 PLN bez RSS. Refundacja deksametazonu wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Oszacowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu-żyteczności (CUR) nie jest wyższy od najniższego ze współczynników kosztu-żyteczności technologii opcjonalnych, według oszacowań wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego wynosi 1 519,05 PLN.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy nie powodują zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej (DEX vs. TRI) – oceniana technologia medyczna jest droższa od komparatora.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Do oszacowań wykorzystano dane z badania MEAD dla całej populacji uwzględnionej w badaniu, tj. także dla pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia DME, co jest niezgodne z zapisami projektu programu lekowego.
- W oszacowaniach analizy ekonomicznej błędnie zaimplementowano instrument podziału ryzyka (RSS). W modelu elektronicznym wnioskodawcy, uwzględniono wyższą kwotę zwrotu za każde zrefundowane opakowanie leku Ozurdex niż wynika to [redacted]. W modelu elektronicznym analizy minimalizacji kosztów zidentyfikowano błędy w naliczaniu kosztu podania deksametazonu, co wpłynęło na ich zawyżenie

#### *Obliczenia własne Agencji*

##### CUA

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

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon (produkt leczniczy Ozurdex) w wariantcie z RSS wynosi [redacted]. Uzyskane wyniki wskazują, że oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ozurdex wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie z RSS [redacted].

##### CMA

Obliczenia własne Agencji dla analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono:

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

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

Według oszacowań własnych Agencji, na podstawie modelu wnioskodawcy, wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy ocenianą interwencją (Ozurdex), a komparatorem (triamcynolon) wynosi [redacted] w wariantcie z RSS oraz 27 163,59 PLN w wariantcie bez RSS. Refundacja deksametazonu wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

**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. 2015 poz. 345)**

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

W związku z brakiem na wykazie leków refundowanych technologii finansowanej w ocenianym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji w zakresie porównania DEX vs. SHAM/OBS.

Z uwagi na fakt, iż eksperci kliniczni wskazali jako obowiązująca praktykę stosowanie triamcynolonu poza wskazaniami rejestracyjnymi, zaś analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości deksametazonu nad triamcynolonem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami (przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego, kosztu podania wnioskowanej technologii, kosztu świadczenia komparatora i dawkowania zgodnego z założeniami Wnioskodawcy) cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Ozurdex nie powinna być wyższa niż 2674,29 zł.

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

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

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

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

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie deksametazon po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 1 379, 1 078 , 820 osób w kolejnych latach finansowania (analiza podstawowa).

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

- w I roku 6 168 435 PLN bez RSS ( [REDACTED] ),
- w II roku: 9 854 765 PLN bez RSS ( [REDACTED] ),
- w III roku: 7 836 963 PLN RSS ( [REDACTED] ).

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

- w scenariuszu minimalnym w wariancie bez RSS: od 1,86 do 2,89 mln PLN rocznie ( [REDACTED] ),
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: od 20,72 do 30,72 mln PLN rocznie ( [REDACTED] ).

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące populacji docelowej kwalifikującej się do programu mogą nie odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów. Należy zaznaczyć, że zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, możliwość włączenia do terapii pacjentów po nie powiedzeniu tylko jednej z dostępnych terapii może wpłynąć na większą liczbę osób kwalifikujących się do terapii w warunkach rzeczywistych.
- Ponadto mają tu zastosowanie ograniczenia wykazane w ramach analizy ekonomicznej, dotyczące błędnej implementacji w obliczeniach RSS.

#### *Obliczenia własne Agencji*

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

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

- w I roku: 9,46 mln PLN bez RSS ( [REDACTED] ),
- w II roku: 14,20 mln PLN bez RSS ( [REDACTED] ),
- w III roku: 10,11 mln PLN bez RSS ( [REDACTED] ).

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

- w scenariuszu minimalnym w wariancie bez RSS: od 2,54 do 3,79 mln PLN rocznie ( [REDACTED] ),
- w scenariuszu maksymalnym bez RSS: od 21,63 do 31,92 mln PLN rocznie ( [REDACTED] ).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Zaproponowany RSS nie spełnia swojej funkcji, gdyż pomimo jego zaimplementowania wnioskowana terapia pozostaje nieefektywna kosztowo. Przy porównywalnej skuteczności do TRI a dużo wyższych kosztach powinno się dążyć do pogłębienia RSS aby zapewnić efektywność i zminimalizować różnicę względem terapii alternatywnej.

Ponadto zaproponowany RSS wskazuje na niski procent partycypacji w kosztach ( jedynie 7%)

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Prezes Agencji zwraca uwagę na niezgodności pomiędzy kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego a kryteriami kwalifikacji do badań, obejmujące:

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

W opinii Prezesa należałoby ww. kryteria ujednoczyć.

Zgodne z opinią eksperta klinicznego należy także rozważyć włączenia biomarkerów, dających się zaobserwować w badaniu optycznej koherentnej tomografii (ocenia linii IS/OS, ELM oraz DRIL - Disorganisation of Retinal Inner Layers), zarówno do kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, jak i definicji braku efektu leczenia oraz definicji poprawy po poprzedniej iniekcji.

Poza powyższymi Prezes Agencji nie widzi konieczności zmian w proponowanym programie lekowym.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

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

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące wytyczne kliniczne: Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2016 roku, Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2014 roku oraz światowe wytyczne International Council of Ophthalmology (ICO) z 2014 roku.

Wytyczne wskazują na następujące metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki:

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

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacje refundacyjne: 4pozytywne (2 francuskie Haute Autorité de Santé (HAS) z 2016 r. i 2015 r., Scottish Medicines Consortium (SMC) i Nationale Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2015 r.) oraz 1 rekomendację negatywną australijską Pharmaceutical Benefits Advisory (PBAC) z 2015 r.).

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ozurdex jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (w tym w 1 o PKB zbliżonym do Polski). W krajach tych, poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie odnotowano ograniczeń dotyczących finansowania leku Ozurdex. Dla żadnego z państw nie ma informacji na temat stosowanych instrumentów podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.05.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.227.2016.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją

produktu leczniczego: Ozurdex, deksametazon, implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8), 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon) kod EAN: 5909990796663, we wskazaniu: leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon) kod EAN: 5909990796663, we wskazaniu: leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki
2. Raport OT.4351.23.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ozurdex (deksametazon) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)” Data ukończenia: 15.07.2016 r