

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorban** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő indikációban:

„*A vena retinae ág elzáródását (Branch Retinal Vein Occlusion - BRVO) vagy a vena retinae centralis elzáródását (Central Retinal Vein Occlusion - CRVO) követően kialakult makula ödéma.*”

A készítmény hatóanyaga az **S01BA01** ATC-kódú **dexametazon**, mely jelenleg támogatott emelt támogatási kategóriában, de más gyógyszerformában.

A **Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorban** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallattal összhangban van a kérelmezett indikáció. A készítmény alkalmazási előírásában szereplő teljes terápiás javallat:

Az OZURDEX felnőtt betegek kezelésére javallott az alábbi betegségek esetén:

- látásromlás *diabeteses macula oedema (DMO)* miatt olyan betegnél, akinek *pseudophakiája van, vagy pedig nem reagál kellően, illetve nem alkalmas a nem kortikoszteroid terápiákra*
- *a vena retinae ág elzáródását (Branch Retinal Vein Occlusion – BRVO) vagy a vena retinae centralis elzáródását (Central Retinal Vein Occlusion – CRVO) követően kialakult macula oedema*
- *a szem hátsó szegmensének nem fertőző uveitis formájában jelentkező gyulladása.*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Elsővonal: korábban nem kezelt BRVO vagy CRVO következtében kialakult makulaödémában szenvedő betegek Másodvonal: korábban már elsővonalban kezelt BRVO vagy CRVO következtében kialakult makulaödémában szenvedő betegek	A javasolt adag egy OZURDEX implantátum intravitrealisan beadva az érintett szembe. A két szemben történő egyidejű alkalmazás nem javasolt. Nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre a hat hónapnál rövidebb időn belül ismételt adag alkalmazását illetően. Ismételt adagok alkalmazását kell mérlegelni, ha a beteg reagál a kezelésre, majd ezt követően a látásélesség romlik, és az orvos véleménye szerint az ismételt kezelésből a betegnek előnye származna, miközben nem tenné ki jelentős kockázatnak.	aflibercept (nem támogatott az indikációban) ranibizumab (nem támogatott az indikációban) bevacizumab (off-label az indikációban)	kiinduláshoz képest ≥ 15 betűnyi javulás a legjobb korrigált látásélességben (BCVA), biztonságosság

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Elsővonal: /BRVO következtében kialakult makulaödéma miatti látáskárosodás diagnózisa a szűrést megelőző legfeljebb 6 hónapos időszakban Másodvonal: legalább 18 éves betegek, akiknek csökkent látásélességük volt a klinikailag kimutatható makula ödéma következtében (CRVO-hoz vagy BRVO-hoz társult)	Elsővonal: dexametazon 0,7mg implantátum (majd PRN) Másodvonal: 1x vagy 2x dexametazon (0,7 mg/0,35 mg)	Elsővonal: COMRADE: ranibizumab 0,5 mg 3 hónapig Ming 2020: anti-VEGF Chiquet, 2014: anti-VEGF Qiu, 2022: aflibercept Másodvonal: placebo: álkezelés (sham)	Elsődleges: látásélesség (BCVA) kiindulási értéktől vett ≥ 15-betűs javulásáig eltelt idő, Másodlagos: BCVA-hoz képest legalább 10, 11, 12, 13, 14 vagy 15 betűs javulást elérő szemek arányának értékelését; a kiindulási BCVA-hoz képest 15 betűs romlást mutató szemek arányát; a kiindulási BCVA-hoz viszonyított átlagos változást OCT-vel mért központi szubmező retina vastagság biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	BRVO vagy CRVO következtében kialakult makulaödémában szenvedő betegek	700 mikrogramm dexametazon, egyszer használatos intravitrealis implantátum applikátorban, kizárólag intravitrealis alkalmazásra	Anti-VEGF terápia (aflibercept 2 mg injekció havonta, ranibizumab 0,5 mg injekció négyhetente, faricimab 6 mg injekció 4 hetente); lézeres fotokoaguláció (anti-VEGF nélkül)	-kiinduláshoz képest ≥ 15 betűnyi javulás a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) -OCT-vel mért centrális részmezős retinavastagság átlagos változásának középértéke

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A makula ödéma elsővonalbeli terápiájához az anti-VEGF hatóanyagokkal végzett kezelések tartoznak. Ha valaki refrakter erre a kezelésre, számára az intravitrealis glükokortikoidterápia (dexametazon, triamcinolon) jelenthet alternatívát. A lézeres fotokoaguláció egy másik alternatíva lehet BRVO esetén, de CRVO esetén nincs vagy csak korlátozott előnye van. Erősen refrakter esetekben, amikor a nem sebészi terápiákra sem történik javulás, akkor a vitrektómia ajánlott.

Az **AOO 2019-es irányelve** szerint a BRVO-hoz és CRVO-hoz társuló makulaödéma elsővonalbeli kezelése anti-VEGF (*I++*, *jó minőség, erős ajánlás*). A szteroidokkal kapcsolatos kockázatok miatt az anti-VEGF kedvezőbb kezdeti terápia. (*I+*, *Jó minőség, Erős ajánlás*). Az intravitrealis kortikoszteroidok bizonyítottan hatásosak, de a glaukóma és a szürkehályog kialakulásának kockázatával együtt. A lézeres fotokoagulációs műtétnek is lehetséges szerepe van a BRVO kezelésében.

Az **EURETINA 2019-es irányelve** a következőket fogalmazza meg: a BRVO-hoz társuló makulaödéma lézeres kezelése a látásjavulás szempontjából hatékonynak bizonyult, de az anti-VEGF terápia elérhetőségére tekintettel a fókuszos lézeres fotokoaguláció csak másodvonalbeli kezelésként jöhet szóba. A kortikoszteroidok nagyrészt másodlagos terápiás szinten jönnek szóba, elsővonalban akkor lehet szerepük, ha a betegnek a közelmúltban súlyos CV eseménye volt, vagy a beteg nem vállalja a havonkénti injekciózást.

Az **UpToDate szakértői portál** a BRVO vagy CRVO okozta, tünetes látáscsökkenést okozó makulaödémában szenvedő betegeknél elsővonalbeli terápiaként az intravitrealis anti-VEGF kezelést javasolja (**Grade 1A**). A másodvonalbeli terápiák a 0,7 mg-os dexametazon implantátum vagy az intravitrealis triamcinolon-acetonid. Az intravitrealis injekciós kezeléstől idegenkedő, BRVO-ban és látásvesztésben szenvedő betegek esetében, ha a tünetek időtartama legalább három hónap, megfigyelés helyett fotokoagulációs kezelés javasolt (**Grade 2B**).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott gyógyszeres terápia nem érhető el.

A ranibizumab és az aflibercept nem rendelkezik rendszerszintű támogatással a kérelmezett indikációban. A bevacizumab terápia off-label ebben az indikációban. Az említett három hatóanyagot, illetve az Ozurdex készítményt egyedi méltányossági alapon kaphatják jelenleg a betegek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költség-minimalizációs elemzésében (CMA) az elsővonalban adandó dexametazon intravitrealis implantátum terápia komparátorának az anti-VEGF terápiákat (aflibercept, ranibizumab) választotta. A Kérelmező komparátorválasztása a hazai támogatási rend figyelembevételével nem megfelelő, mert sem az aflibercept, sem a ranibizumab nem rendelkezik rendszerszintű támogatással a kérelmezett indikációban.

A költség-hatékonysági elemzésben (CEA) a másodvonalas dexametazon intravitrealis implantátum terápia komparátora a **placebo**. A komparátorválasztás a hazai támogatási rend figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Elsővonal

Az elsővonalbeli dexametazon terápia az anti-VEGF terápia komparátorhoz viszonyított relatív hatásosságát a COMRADE-B, a COMRADE-C, a Chiquet et al. 2015 vizsgálatok, továbbá a Qiu et al., 2022 és Ming et al., 2020 meta-analízisek és szisztematikus irodalom áttekintések jellemzik.

Az egészség-gazdaságtani irányelv alapján a költség-minimalizációs elemzés elkészítéséhez, vagyis a legalább azonos mértékű egészségnyereség feltételezéséhez a használt végpontokon a non-inferioritást bizonyítani szükséges.

Az **intravitrealis dexametazon implantátum** terápia és a **ranibizumab** komparátor terápia **non-inferioritása** a benyújtott evidenciák alapján hosszútávon (3 hónap után) nem megállapítható egyértelműen, az eredmények heterogenitása miatt.

- A COMRADE-B és -C vizsgálatok magas evidencia szintűek, alacsony torzítási kockázatúak, a vizsgálatok alapján hosszútávon a ranibizumab bizonyult hatásosabbnak.
- Az alacsony/közepes evidencia szintű retrospektív elemzésben (Chiquet et al., 2015) a komparátorkaron nem csak ranibizumab, hanem bevacizumab is volt. Az elemzés alapján rövidtávon a dexametazon volt előnyösebb, hosszútávon nem volt különbség.
- Ming és munkatársai az általuk készített meta-analízis és szisztematikus irodalomáttekintésbe többek között a fent említett irodalmakat is belevették. A komparátorkaron lévő anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) terápiákhoz képest a dexametazon inferiorinak bizonyult.

Az intravitrealis dexametazon implantátum terápia és az aflibercept komparátor terápia non-inferioritása a benyújtott evidenciák alapján valószínűsíthető, de egyértelműen nem megállapítható az eredmények heterogenitása miatt.

- Qiu és munkatársai által készített meta-analízis és szisztematikus irodalomáttekintés egy RCT-t, egy nem RCT-t és öt retrospektív kohorsz elemzést tartalmaz. Ez alapján a dexametazon nem inferior az aflibercepthez képest.
- Ming és munkatársai viszont a dexametazon inferioritását állapították meg, noha a beválasztott irodalmak csak kis része vizsgálta az afliberceptet, mint komparátort.

Másodvonal

A másodvonalbeli dexametazon terápia placebo (álkezelés/sham) komparátorhoz viszonyított relatív hatásosságát két fázis III-as, prospektív, maszkolt, álkezelés (sham)-kontrollált, párhuzamos elrendezésű vizsgálat (GENEVA) jellemzi.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az intravitrealis dexametazon implantátum terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megegyezése* igazolható, mértéke nem meghatározható a placebo terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető látásélesség (BCVA) kiindulási értéktől vett ≥ 15 -betűs javulásáig eltelt idő elsődleges végpont. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A **TéF megjegyzi**, hogy több hatásossági végpontban az egyszeri dexametazon implantátum beadása utáni 180. napon a többletelőny megléte már nem volt igazolható. Emiatt a hosszútávú hatásosság bizonytalanságot hordoz.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A költség-minimalizációs elemzés (CMA) alapját a COMRADE-B és -C vizsgálatok, egy retrospektív elemzés (Chiquet et al., 2015) és két meta-analízis (Ming et al., 2020 és Qui et al., 2022) képezik.

A költség-hatékonysági elemzés (CEA) során a GENEVA vizsgálat elsődleges végpontját (kiindulási BCVA-értékhez képest 15 betűs javulásáig eltelt idő) használták az egészségnyereség mérésére.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorral terápia alapesetben elsővonalon a VEGF-terápiák (alfibercept, ranibizumab), másodvonalon az ál-injekcióval kerül összevetésre, a GENEVA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a dexametazonnal történő kezeléssel, illetve az ál-injekcióval kezelésben részesülő betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az egészségnyereség mértékét azonosnak tekintette.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum terápia esetében azonos egészségnyereséget és alacsonyabb várható költségeket számszerűsít a komparátorokkal szemben az alapesetben bemutatott egy éves időtávon. A Kérelmező ranibizumab terápiával történő összehasonlítás esetében XXX Ft-os, míg az aflibercept terápia esetében XXX Ft-os megtakarítást számszerűsített.

A Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum terápia által elért költségmegtakarítás forrása a kezelési, beadási alkalmak száma.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére elsővonalon 12, 12, 12 és 12 főre, míg másodvonalon 104, 108, 108 és 108 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum listaáron számított kiszámlázási bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Szenárió elemzés

2025. február 24.

Regisztrációs szám: TéF/150/24.

5. oldal

keretében bemutatásra kerül, hogy meg nem nevezett szakértői vélemény alapján a betegek 80%-ának elég az egy implantátum, míg 15%-a betegeknek 2 implantátumot, míg 5%-a betegeknek összesen 3 implantátumot kapnak.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

Az elsővonalas intravitrealis dexametazon implantátum terápia komparátorának választott anti-VEGF terápiák (aflibercept, ranibizumab) rendszerszinten nem támogatottak a kérelmezett indikációban.

Az egészség-gazdaságtani irányelv alapján a költség-minimalizációs elemzés elkészítéséhez, vagyis a legalább azonos mértékű egészségnyereség feltételezéséhez a használt végpontokon a non-inferioritást bizonyítani szükséges. Az intravitrealis dexametazon implantátum terápia és a ranibizumab komparátor terápia non-inferioritása a benyújtott evidenciák alapján hosszútávon (3 hónap után) nem megállapítható egyértelműen, az eredmények heterogenitása miatt. Az aflibercept komparátor terápiával való non-inferioritás a benyújtott evidenciák alapján valószínűsíthető, de egyértelműen nem megállapítható az eredmények heterogenitása miatt.

A másodvonalas intravitrealis dexametazon implantátum terápia klinikai vizsgálataiban (GENEVA vizsgálatok) több hatásossági végpontban az egyszeri dexametazon implantátum beadása utáni 180. napon a többletelőny megléte már nem volt igazolható. Emiatt a hosszútávú hatásosság bizonytalanságot hordoz (egyszeri terápia esetén).

A benyújtott kérelemben többször hivatkoznak hazai szakértői véleményre, amelynek forrása viszont nem került csatolásra, így a TEF számára nem ellenőrizhető.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a választott komparátor nem felel meg a legutóbbi hazai egészséggazdaságtani irányelv ajánlásainak, ugyanis nem részesül rendszerszintű támogatásban. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelő komparátor választás egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező által elkészített költség-eredményességi típusú elemzés nem viszi előre a döntéshozatalt, ugyanis az ebben használt költség-hatékonysági elemzéshez nem tartozik érvényes hazai küszöbérték és így a költség-hatékonyság nem bizonyítható. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a rossz elemzési típus egy nem számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a hivatkozott szakértői vélemény nem került csatolásra. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az ismeretlen szerzőtől származó szakértői vélemény egy nem számszerűsíthető, a költség-minimalizációs elemzés eredményét befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **kanadai CDA-AMC** 2012-04-25-én kelt állásfoglalásában nem ajánlja a dexametazon intravitrealis implantátum támogatási listára való kerülését. Véleményüket azzal indokolták, hogy a pivotális vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns előnyt az álkezeléssel szemben a 30.

és 60. napon elérték, de a 90. és 180. napon nem. Tekintettel a kezelés időtartamára vonatkozó bizonytalanságra, a bizottság úgy vélte, hogy a dexametazon intravitrealis implantátum költséghatékonysága a látszatkezeléssel összehasonlítva jelentős bizonytalanságot rejt.

A **francia HAS** 2010-11-17-én megfogalmazott véleménye szerint a készítmény fontos klinikai előny (SMR) nyújt a kérelmezett indikációban, a kezelési lehetőségekhez vett hozzáadott értéke (ASMR IV) viszont csekély mértékű. Az Átláthatósági Bizottság (Transparency Committee) javasolta a készítmény felvételét a térített gyógyszerek listájára, 65%-os térítési aránnyal. A Bizottság továbbá javasolta, hogy a készítmény kapja meg a kivételes gyógyszer státuszt.

Az **ír NCPE** 2013 júliusában közzétett értékelésében a kérelmezett indikációban az Ozurdex® költséghatékony az ismételten benyújtott áron, ha a komparátor intervenció a megfigyelés.

A **brit NICE** 2015-01-26-án közzétett ajánlásában az intézet a készítmény ún. statikus listára való helyezését javasolja. A listán szereplő témák felülvizsgálata javasolt új bizonyítékok hozzáférhetősége esetén. A NICE az intravitrealis dexametazon implantátumot az adott indikációban a kezelés egy opciójának ajánlja, ha a lézeres fotokoagulációs kezelés nem volt előnyös, vagy a lézeres fotokoagulációval történő kezelés a makula vérzés mértéke miatt nem tekinthető megfelelőnek.

A **skót SMC** 2012-06-11-én kelt állásfoglalásában a készítmény korlátozott használatát fogadták el. A korlátozások a következők: a centrális vena retinae elzáródást (CRVO) követő makulaödémában szenvedő felnőtt betegeknél és olyan betegeknél, akiknél a vena retinae ág elzáródása (BRVO) klinikailag nem alkalmas lézeres kezelésre, beleértve a sűrű makulavérzésben szenvedő betegeket, vagy olyan betegeket, akik korábbi lézeres kezelésben részesültek és az sikertelen volt. Az SMC is kiemelte a kezelés hosszútávú hatásosságának bizonytalanságát.

9. Konklúzió

Elsővonal

A benyújtott klinikai bizonyítékok alapján az intravitrealis dexametazon implantátum terápia és az anti-VEGF terápiák non-inferioritása nem állapítható meg egyértelműen.

Másodvonal

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az intravitrealis dexametazon implantátum terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható a placebo terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető látásélesség (BCVA) kiindulási értéktől vett ≥ 15 -betűs javulásáig eltelt idő elsődleges végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorral alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos-egészségnyereség számszerűsített az elsővonalban a VEGF-terápiákkal (alfibercept, ranibizumab) és másodvonalban az ál-injekcióval komparátorral szemben.

A benyújtott elemzés alapján elsővonalban a VEGF-terápiákkal komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Másodvonal

esetében az ál-injekcióval komparátorral szemben a költséghatékonyság feltételezhető, a GENEVA vizsgálat alapján ICER XXX Ft

A Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorral társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a választott komparátor kezelés nem támogatott ebben az indikációban, csak egyedi méltányosság keretein belül érhetőek el a betegek részére

- nincs elfogadott költség-hatékonysági küszöbérték, helyette a költség-hasznossági elemzés lett volna az elfogadható.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).