

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorban, 1x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolású** hatóanyagként történő támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Látásromlás diabeteses macula oedema (DMO) miatt olyan betegnél, akinek pseudophakiája van, vagy pedig nem reagál kellően, illetve nem alkalmas a nem kortikoszteroid terápiákra”

A készítmény hatóanyaga, a **dexametazon** jelenleg támogatott:

S01BA01 ATC kóddal:

- átlagos támogatás (normatív 55%) (Maxidex 1 mg/ml szuszpenziós szemcsepp: a conjunctiva, cornea és a szem elülső részeinek szteroidra reagáló, nem fertőző gyulladásainak és allergiás állapotának – beleértve a műtétet követő gyulladásos állapotok – kezelésére)

H02AB02 ATC kóddal:

- átlagon felüli (normatív 80%)
- EÜ 90 20/a
- EÜ 100 7/a
- EÜ 100 8/c (Dexamethasone Krka 4; 8; 20 és 40 mg hatóanyag-tartalmú tabletták)

Az Ozurdex 700 mikrogramm intravitrealis implantátum applikátorban, 1x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *„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 makula ödéma*
- *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
látásromlás diabeteses macula oedema (DMO) miatt olyan betegnél, akinek pseudophakiája van, vagy pedig nem reagál kellően, illetve nem alkalmas a nem kortikoszteroid terápiákra	intravitrealis formában alkalmazott dexametazon (6 havonta, max. 7 alkalommal)	intravitrealis formában alkalmazott ranibizumab, aflibercept vagy bevacizumab	- látásélesség (legjobb korrigált látásélesség BCVA) - centrális részmező vastagsága (CRT)

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A diabeteses macula oedema (DMO) kezelésére alkalmazható intravitrealis formában a VEGF-gátló ranibizumab, aflibercept és off-label a bevacizumab. Az anti-VEGF kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében fokális lézeres fotokoaguláció, vitreomacular tractio esetében a vitrectomia elvégzése javasolt. Intravitrealis glükokortikoid alkalmazása (triamcinolon, fluocinolon és dexametazon) megfontolandó. A proliferatív diabeticus retinopathia esetében a fotokoagulációs eljárás és az anti VEGF kezelés kombinálása előnyös lehet.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg gyógyszeres terápia nem támogatott, lézeres fotokoaguláció és a vitrectomia érhető el.

Az intravitrealis érújdonképződés-gátló kezelésben egyedi méltányossági alapon részesülhetnek a betegek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében az aflibercept, ranibizumab és bevacizumab terápiákat jelölte meg komparátorként.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő, jelenleg támogatással elérhető lézeres fotokoagulációs kezelés és a vitrectomia szintén komparátor kezelésnek tekinthető.

A retina és chorioidea elválkozás laser destrukcióját és adhaesio képzését laserrel 2019-2021 között 1099 és 2381 beteg esetében végezték el, az egy betegre jutó beavatkozások átlagos mennyisége 2,0 és 2,1 volt az adatlekérdezés eredménye alapján. Vitrectomiát összesen 1193 beteg esetében végeztek, az egy betegre jutó beavatkozások átlagos mennyisége 1,3 volt.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia a betegség tüneteit csökkenti.

A diabeteses macula oedemában szenvedő betegeknél a dexametazon hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát két fázis III, randomizált, kettős vak, álkezelés (sham)-kontrollos vizsgálatban értékelték. Mindkét vizsgálatot tekintve összesen 347 beteget randomizáltak dexametazon kezelésre, 350 beteget pedig álkezelésre.

A betegek akkor kaphattak ismételt kezelést, ha optikai koherencia tomográfiás (OCT) vizsgálat alapján a centrális részmezős retinavastagság meghaladta a 175 mikront, vagy ha a vizsgálóorvos úgy értékelte az OCT-leletet, hogy reziduális retina ödéma észlelhető, amely intraretinális cisztákból áll, vagy pedig a centrális részmezőn belül vagy kívül megnövekedett retinavastagságú területek láthatók. A betegek legfeljebb 7 kezelést kaptak, nem nagyobb gyakorisággal, mint kb. 6 havonta.

Az elsődleges végponton a két vizsgálat összesített eredményei (ITT):

- BCVA átlagos változása: dex: 3,5 vs. 2,0; $p=0,023$
- BCVA kiindulási értékhez képest (legalább 15 betűnyi javulás): dex: 22,2 vs. 12,0; $p<0,001$

pszeudophakiás betegcsoportban:

- BCVA átlagos változás: dex: 6,5 vs 1,7; $p<0,001$
- BCVA kiindulási értékhez képest (legalább 15 betűnyi javulás): dex:23,3 vs. 10,9; $p=0,024$

A vizsgálóorvosok belátására bízva a vizsgálat bármely szakaszában engedélyezett volt egy „menekülési” terápia alkalmazása, de ez a vizsgálatból való kizárást vonta maga után. A dexametazonnal kezelt betegek 36%-a hagyta abba a vizsgálatot valamilyen ok miatt, míg ez az arány az álkezelést kapó betegek esetében 57% volt. A nemkívánatos események miatti kilépések aránya hasonló volt a hatóanyaggal kezelt és az álkezelést kapó csoportokban (13% vs. 11%). A hatásosság hiánya miatti kilépések aránya alacsonyabb volt a dexametazon csoportban, mint az álkezelést kapó csoportban (7% vs. 24%).

A teljes vizsgálati időszak alatt a dexametazonnal kezelt betegeknél a vizsgált szemben jelentkező leggyakoribb mellékhatás a szürkehályog és az emelkedett szemelnyomás volt.

4.2. Relatív hatásosság

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló modellben valós életbeli körülmények között végzett tanulmány eredményeit használták fel, az intravitreális anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept és bevacizumab) kezelést követően alkalmazott dexametazon hatásosságát hasonlították össze 12 hónap és 24 hónap kezelést követően. Az eredmények

alapján három havi anti-VEGF injekciót követően, a terápiára elégtelen választ adó betegek esetében, akik DEX-implantátumra váltottak, 12 hónap után jobb vizuális és anatómiai eredményeket mutattak, mint azok, amelyek esetében folytatták az anti-VEGF-terápiát. 24 hónap után az anti-VEGF karon lévő betegek közel negyede (14/58 szem - 24,1%) szteroid kezelésre váltott (szteroid implantátumok). A vizsgált terápiák mellett – az előző vizsgálathoz hasonlóan – egyéb kezelések hatásait is figyelembe vették: lézerkezelés; panretinalis fotokoaguláció; szürkehályog műtét; pars plana vitrectomia. A DEX-implantátumra való korai váltás kedvező hatása a refrakter betegek esetében a második évben is fennmaradt. Az anti-VEGF-ről szteroidokra történő későbbi váltás még mindig jelentős javulást eredményezett. Az anti-VEGF terápiával 24 hónapon keresztül kezelt szemek látása megmaradt.

4.3. Irányelvek ajánlásai

International Diabetes Federation (IDF) 2019-ben a diabeteses macula oedema kezeléséről szóló irányelvében a kortikoszteroid hatóanyag-tartalmú intravitrealis implantátumok alkalmazását javasolja anti-VEGF kezelésre nem reagáló, azzal nem kezelhető (korábbi cardiovascularis kockázat), illetve azon betegek esetében, akiknél a havonta történő alkalmazás nem kivitelezhető. A szürkehályog kialakulásának kockázata fokozott a phakiás betegek esetében. A dexametazon tartalmú készítmény alkalmazását ajánlja a műlencsével rendelkező betegek esetében.

A *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* 2018-as ajánlásában magas szintű evidencia alapján, erős ajánlással javasolja a látást veszélyeztető retinopathia diabetica kezelésére a gyógyszeres (anti-VEGF, kortikoszteroid), a lézeres és/vagy műtėti beavatkozást.

Az *International Council of Ophthalmology (ICO)* 2017-es ajánlásában a dexametazon hatóanyag nem szerepel, műlencse megléte esetén az intravitrealis triamcinolon alkalmazása megfontolható.

A *European Society of Retina Specialists (EURETINA)* 2017-es ajánlásában az intravitrealis kortikoszteroidok alkalmazását általánosságban másodvonalban javasolja (anti-VEGF kezelést követően), ugyanakkor megfontolandó elsővonalban azon betegek esetében, akiknél major cardiovascularis esemény szerepelt a kórelőzményben, illetve, azon betegek esetében, akik nem kívánnak havonta kezelésben részesülni. A műlencsével rendelkező betegek esetében javasolt a szteroidok alkalmazása, ellenkező esetben a szürkehályog kialakulásának kockázata nő.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az Ozurdex implantátum és anti-VEGF gyógyszerkészítmények költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség– 1. év	Éves terápiás költség– 2. év
Ozurdex 700 mikrogramm (dexametazon)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Eylea 40mg/ml (aflibercept)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
Lucentis 10 mg/ml (ranibizumab)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
Aybintio 25 mg/ml (1x4 ml) (bevacizumab)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
Anti-VEGF terápiák	-	-	-	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy elemzés készült, melyben az OZURDEX terápia alapesetben más diabeteses makula ödémára alkalmazott anti-VEGF szerekkel (ranibizumab, aflibercept és bevacizumab) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy a Kérelmező által benyújtott, két tanulmányon alapuló egészség-gazdaságtani modell. Az elemzés 1, illetve 2 éves időtávval készült.

A Kérelmező a rövid időtáv miatt 0%-os diszkontrátával számolt, mely a 2 éves időtáv esetén limitációként merülhet fel. Az elemzés finanszírozói szempontból készült.

A gazdasági elemzést a Busch és mtársai (2018) és Busch és mtársai (2019) vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a DEX karon, illetve az anti-VEGF karon lévő betegek alcsoportjára külön-külön. A DEX karon lévő betegek 3 hónap anti-VEGF terápiát követően váltottak OZURDEX-kezelésre, míg az anti-VEGF karon lévő beteg a teljes 2 éves periódus alatt anti-VEGF terápián maradtak.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A gazdasági elemzést a Busch és mtársai (2018) és Busch és mtársai (2019) vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a DEX karon, illetve az anti-VEGF karon lévő betegek alcsoportjára külön-külön. A DEX karon lévő betegek 3 hónap anti-VEGF terápiát követően váltottak OZURDEX-kezelésre, míg az anti-VEGF karon lévő beteg a teljes 2 éves periódus alatt anti-VEGF terápián maradtak. A Kérelmező szenárióelemzést készített, melyben az egyik szenárió az RWE tanulmányok alapján 2,7 OZURDEX implantátumra való váltást feltételez a DEX karon havonta, míg a másik szenárióban 5 OZURDEX implantátum váltaná az anti-VEGF terápiákat.

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak forrása a Busch és m^társai (2018) és a Busch és m^társai (2019) valós életbeli (real-world settings) vizsgálatokból származnak, melyek alapján elegendőnek ítélik a költségek összehasonlítását. A Kérelmező a következőképpen nyilatkozik a két tanulmány eredményeiről:

„A két vizsgálat tapasztalatai alapján az OZURDEX-kar javára egészségnyereség is megfigyelhető volt, azonban ezzel közvetlenül nem számoltunk, de a fentiek alapján kijelenthető, hogy DME esetén az OZURDEX-kezelésre történő váltás legalább olyan jó, mint az anti-VEGF terápiák folyamatos alkalmazása.”

Ennek fényében az benyújtott kérelemben, kizárólag a gyógyszeres terápiák, illetve a vizsgált egyéb kezelések (HBCs-ben elszámolt és jelenthető beavatkozások) magyarországi költségadatait vette figyelembe. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A Kérelmező RWE-elemzés alapján terápiás szekvenciák szerint elemezte és összevetette a folyamatos anti-VEGF terápiát alkalmazó kezelési kart az anti-VEGF terápiáról OZURDEX-terápiára váltó kezelési karral (DEX kar).

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az OZURDEX terápia esetében alacsonyabb várható költségeket becsül, ugyanakkor többlet-egészségnyereséget nem számszerűsít az anti-VEGF terápiákkal szemben az alapesetben bemutatott 1 éves, illetve 2 éves időtávon.

A Kérelmező elemzése alapján 3 hónapos anti-VEGF terápiát követően OZURDEX-kezelésre váltás esetén az első évben betegként XXX Ft, a második évben betegként XXX Ft megtakarítást várható a folyamatos anti-VEGF terápiák alkalmazásával összehasonlítva.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámot az egyedi méltányosság keretében (EMK) OZURDEX készítménnyel kezelt éves szinten 160-180 betegből közel 20-30%-ra becsülte a DME terápiára indikált betegek számát. Azonban a modellben a kasszahatás számításánál évi 250 beteget oszt el a két kar között, ebben az arányban. Így az első scenárióban becsülésére 4 év alatt 1000 betegből 440 (80, 100, 120, 140) beteget, míg a második scenárióban 3 évre 300 beteget valószínűsít az OZURDEX terápiára (80, 100, 120).

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az elemzése részeként elkészítette az összehasonlításra került eljárások terápiás költségeinek becslését. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszer törzs, a terápiák alkalmazási gyakoriságának a relatív hatásosság fejezetben ismertetett vizsgálatok voltak (Busch, 2018 és Busch, 2019).

A Kérelmező az Ozurdex implantátum és az anti-VEGF gyógyszerkészítmények költségét hasonlította össze egymással. Az összehasonlítás során két scenáriót elemzett. Az egyik scenárióban 2,7 Ozurdex implantátum váltaná fel az anti-VEGF kezeléseket az első három hónap után, míg a második scenárióban 5 Ozurdex implantátum kerülne alkalmazásra. A Kérelmező által beküldött elemzésben megkülönböztette a DEX kart, illetve az anti-VEGF kart.

Először egy háromhónapos periódus alatt minden beteg anti-VEGF terápiában részesült (M0-M3), majd az arra nem reagáló betegek dexametazon intravitrealis implantátum alkalmazására (OZURDEX – DEX kar) váltottak (M4-M12). A másik kar esetében a háromhónapos periódust követően folytatták az anti-VEGF terápiát (anti-VEGF kar). A modell a periódusokban előforduló betegszámokat és azok eloszlását, valamint a terápiák alkalmazásának gyakoriságát a két valós életbeli vizsgálatból emelte át. Az Ozurdex implantátum éves terápiás költsége az (első évben XXX Ft, második évben XXX Ft), az első három hónapban beadott anti-VEGF terápiák költségével (első évben XXX Ft, második évben XXX Ft), valamint az addicionális kezelések költségeivel (első évben XXX Ft, második évben XXX Ft) együtt alkotja a DEX karon az Ozurdex terápia éves terápiás költségét.

Az ezzel összehasonlításra kerülő anti-VEGF komparátorkosár esetében az éves terápiás költség a három anti-VEGF terápia (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) bruttó árából számított, piaci megoszlással súlyozott átlagárából számított terápiás költségéből (első évben XXX Ft, második évben XXX Ft), illetve az addicionális kezelések költségéből tevődik össze (első évben XXX Ft, XXX Ft).

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, OZURDEX terápia összegzett bruttó költségvetési hatása évente átlagosan 2,7 Ozurdex készítmény felhasználása esetén XXX- XXX- XXX- XXX Ft a befogadói döntést követő 4 évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A Kérelmező által várt, közbeszerzési áron számított, OZURDEX terápia összegzett bruttó költségvetési hatása évente átlagosan 2,7 Ozurdex készítmény felhasználása esetén, XXX- XXX- XXX- XXX Ft a befogadói döntést követő 4 évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A Kérelmező scenárió elemzést is készített, melyben átlagosan 5 Ozurdex készítmény használatát feltételezte egy év alatt.

Az 5 DEX scenárió esetén a Kérelmező által várt, listaáron számított, OZURDEX terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX-XXX-XXX Ft a befogadói döntést követő 3 évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

Az 5 DEX scenárió esetén a Kérelmező által várt, közbeszerzési áron számított, OZURDEX terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX-XXX-XXX Ft a befogadói döntést követő 3 évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Nagy betegszámon végzett fázis III, direkt összehasonlító vizsgáltból származó eredmények anti-VEGF kezeléssel szemben nem állnak rendelkezésre.

A ténylegesen kezelésbe vonható betegek számának becslése nehézségekbe ütközik, a diabeteses macula oedema önálló BNO kóddal nem rendelkezik, a szemszövődményekkel járó cukorbeteg és a retinopathia diabetika betegséggel diagnosztizált betegek száma ismert.

A komparátorválasztás részben tekinthető megfelelőnek, az alkalmazási előírás alapján vagy nem reagál a beteg megfelelően az anti VEGF kezelésre vagy annak alkalmazása nem lehetséges. Ezen betegkör esetében a lézeres fotokoaguláció és egyes esetekben a vitrectomia is lehetséges komparátor.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Kérelmező 0%-os diszkontrátával számol. Az egészség-gazdaságtani irányelv alapján egy évnél hosszabb időtávon a jövőbeli költségeket jelenértéken kell kifejezni, melyhez 3,7%-os diszkontráta alkalmazása szükséges.

A Technológia-értékelő Főosztály elhívja a figyelmet, hogy a scenárió elemzésben a becsült kasszahatást a Kérelmező három évre becsülte, azonban az új egészség-gazdaságtani irányelv szerint, a vizsgált egészségügyi technológia finanszírozásának hatását az egészségügyi kiadásokra az elemzés elkészítését követő 4 évre szükséges bemutatni.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, a Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az éves terápiás költségek számításánál figyelembe vette az addicionális kezelések költségeit, azonban a költségvetési hatás elemzésében az addicionális kezelések költségei nem szerepelnek.

A betegszámbecslés nem kellőképpen megalapozott.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CADTH 2018-ban nem támogatta az Ozurdex DMO indikációban történő befogadását. A skót SMC 2015-05-11-én, a NICE 2015-07-22-én pozitív javaslatot fogalmazott meg a támogatásba vétellel kapcsolatban az alkalmazási előírásnak megfelelő betegkör esetén:

- pszeudophakia vagy
- a nem szteroid kezelésére elégtelen válasz vagy
- a nem szteroid kezelés nem alkalmazható

A francia HAS 2021-09-30-án értékelésében a klinikai előnyt közepesként jellemezte pseudophakia megléte vagy a nem szteroid terápiára nem reagáló betegség vagy alkalmatlanság esetén., és nem állapított meg hozzáadott értéket az anti VEGF (ranibizumab, aflibercept) terápiákkal szemben azon betegek esetében akiknél a látásélesség $\leq 5/10$ és a cukorbetegség optimálisan van kezelve.

9. Konklúzió

A készítmény alkalmazási előírásában megjelölt indikációba tartozó betegkörben a többletelőny bizonyított az álkézeléssel szemben. A komparátorként megjelölt anti VEGF terápiákkal szemben nagy betegszámon végzett direkt összehasonlító fázis III vizsgálatból származó eredmények nem állnak rendelkezésre. A valós életbeli körülmények közötti végzett összehasonlítás alapján az anti VEGF kezelésre refrakter betegek esetén dexametazonra történő váltás a látásélességre és az anatómiai változásokra kedvezőbb hatással bír, mint a korábbi terápia folytatása. A 24 hónapos eredmények alapján a korai terápiaváltásból származó előny fenntartott és a későbbi váltás is kedvező hatással bír.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dexametazon terápia esetében alacsonyabb várható költségek mellett nem számszerűsít többlet-egészségnyereséget. Az Ozurdex készítmény társadalombiztosítási támogatásba vétele megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a betegszámbecslésben és az egyedi méltányosság keretében finanszírozott komparátorokkal szemben igazolt költséghatékonyságban rejlő bizonytalanságok miatt.