

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „Allergan Baltics“

ausra.budriene@allergan.com

2018-10-25 Nr. 11.21)2R-3118

Kopija:

I 2018-02-02 Nr. (1.2.10.3-25)10-962

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

OZURDEX (deksametazonas), 700 mikrogramų stiklakūnio implantas aplikatoriuje.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Ozurdex skirtas suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė:

- regėjimo pablogėjimas dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE), kuriems yra pseudofakija arba jie nepakankamai reaguoja į gydymą ne kortikosteroidais arba gydymas šiais vaistiniais preparatais jiems netinka;
- geltonosios dėmės edema po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba tinklainės centrinės venos okliuzijos (CTVO);
- užpakalinio akies segmento dalies uždegimas, pasireiškiantis neinfekciniu uveitu

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM.kodai)

Diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltam regos pablogėjimui gydyti.

Ligos kodas: E10.34, E11.34.

1.4. Siūlomi apribojimai

Skiriamas pacientams, kuriems yra pseudofakija arba jie nepakankamai reaguoja į gydymą kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių preparatais ir po 3-6 injekcijų regėjimo aštrumas išlieka blogesnis nei 0,5 arba padidintas CTS nesumažėjo >50 % nuo pradinio.

Pacientams, kuriems yra pseudofakija, šis vaistinis preparatas skiriamas diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltam regos pablogėjimui gydyti, kai yra nustatytas bent vienas iš toliau išvardytų požymių:

1. tinklainės sustorėjimas geltonosios dėmės centre ar per 500 µm nuo geltonosios dėmės centro;
2. kietasis eksudatas geltonosios dėmės centre ar per 500 µm nuo geltonosios dėmės centro, jei šalia esanti tinklainė yra sustorėjusi;
3. 1 disko dydžio tinklainės sustorėjimo zona ar zonos, kurios bent dalis turi būti arčiau nei 1 disko skersmuo nuo geltonosios dėmės centro.

Pastaba: Vertinant neatsižvelgta į pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas, nes vertinimui pateiktuose klinikiniuose tyrimuose jų nebuvo paisoma.

Gydymą pradėti ir tęsti gali tik gydytojas oftalmologas, turintis gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: oftalmologiniai preparatai, medžiagos uždegimui slopinti, ATC kodas: S01BA01

Veikimo mechanizmas

Stipriai veikiantis kortikosteroidas deksametazonas malšina uždegimą, slopindamas edemą, fibrino nusėdimą, kapiliarų prasisunkimą ir uždegiminį fagocitų migravimo atsaką. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius yra citokinas, kurio koncentracija esant geltonosios dėmės edemai padidėja. Jis stipriai skatina kraujagyslių pralaidumą. Buvo nustatyta, kad kortikosteroidai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus raišką. Be to, kortikosteroidai neleidžia išsiskirti prostaglandinams, kai kurie jų yra cistinės geltonosios dėmės edemos mediatoriai.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra vienas *OZURDEX* implantas į pažeistos akies stiklakūnį. Nerekomenduojama vienu metu vartoti į abi akis.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Deksametazonas (*Ozurdex*) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu regėjimo pablogėjimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos gydyti. Šiuo metu centralizuotai perkama preparatų nukreiptų prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorius (anti-VEGF) ranibizumabo ir aflibercepto.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- 1) MEAD-010 ir MEAD-011. Boyer DS et al. *Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmol 2014 Oct;121(10):1904-14.*
- 2) MEAD subgroup. Augustin AJ et al. *Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. BMC Ophthalmol 2015; 15:150.*
- 3) Callanan DG et al. *A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Mar;255(3):463-473.*
- 4) Escobar-Barranco JJ et al. *Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica. 2015;233(3-4):176-85.*
- 5) Guigou S et al. *Retrospective study of treatment with OZURDEX in diabetic macular oedema: MOZART study. French J Ophthalmol 2014;37(6):480-5.*
- 6) Medeiros MD et al. *Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica 2014;231(3):141-6.*
- 7) Pacella E et al. *Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2013; 7: 1423–1428).*

Tyrimo kodas arba	Jadad kriterijai					
	Ar tyrimas atliktas	Aprašytas randomizacijos metodas	Ar tyrimas atliktas	Aprašytas dvigubo aklumo metodas	Ar aprašyta, kiek	Balų suma

autorius, publikacijos data		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
MEAD-010, MEAD-011	1			1	1		1	4
MEAD subgroup	1			1	1		1	4
Callanan et al	1						1	2
Escobar-Barranco et al								0
Guigou et al								0
Medeiros et al								0
Pacella et al								0

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

1) MEAD-010 ir MEAD-011

Tai du tokio paties dizaino III fazės, randomizuoti, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojami trejų metų trukmės klinikiniai tyrimai. Abiejuose tyrimuose dalyvavo 1048 ne jaunesni nei 18 metų pacientai, sergantys I ar II tipo cukriniu diabetu, kurių rega pablogėjo dėl diabetinio geltonosios dėmės paburkimo. Visi pacientai santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į tris grupes: deksametazono 350 µg (DEX 350; n=347), 700 µg (DEX 700; n= 351) arba placebo (n=350). Vaistai ir placebo buvo švirškščiami į akies obuolį. Atlikta abiejų tyrimų atskirai ir jungtinė rezultatų analizė. Taip pat iš anksto buvo numatyta atskira pacientų su pseudofakija pogrupio analizė. Pacientų su pseudofakija DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse atitinkamai buvo 88, 86 ir 101.

Pacientų charakteristikos:

- Vidutinis pacientų amžius buvo 62 m.
- Geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas vidutiniškai buvo 56,2 raidės.
- Apie 30% pacientų turėjo pseudofakiją (dirbtinis lęšiukas).
- Prieš tyrimą DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse lazeriu buvo gydyta atitinkamai 64,6%, 65,8% ir 69,4% pacientų. Į tyrimą taip pat buvo įtraukti ir pacientai atsisakę lazerio terapijos ar kuriems gydytojo nuomone lazerio terapija nebūtų efektyvi. Gliukortikodų injekcijomis DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse prieš tai buvo gydyti atitinkamai 19,9%, 16,5% ir 17,4% pacientų. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriais (anti-VEGF) DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse buvo gydyti atitinkamai 11,2%, 7,1% ir 7,4% pacientų.

Vidutiniškai per 3 tyrimo metus deksametazono implantų DEX 350 grupėje buvo suvartota 4,4, DEX 700 grupėje – 4,1 ir placebo grupėje – 3,3. Pacientai gavo iki 7 injekcijų ne dažniau kaip maždaug kas 6 mėnesius. Iš anksto buvo numatyta šių pogrupių analizė: pacientų su pseudofakija ir anksčiau gydytų pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems geriausiai koreguotas regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimas buvo ≥ 15 raidžių per baigiamąjį vizitą po 3 metų nuo tyrimo pradžios. Jungtinė abiejų tyrimų analizė parodė, kad pagal pagrindinę vertinamąją baigtį DEX 350 ir DEX 700 grupėse GKRA pagerėjimas ≥ 15 raidžių buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu placebo grupėje, atitinkamai 18,4%, 22,2% ir 12%; $p \leq 0,018$. Vidutinio GKRA pagerėjimo vidurkio pokyčio per 3 metus skirtumas

tarp DEX 700 grupės ir placebo buvo statistiškai reikšmingas, tačiau labai mažas (1,5; $p=0,023$). DEX 350 ir DEX 700 grupėse centrinis tinklainės storis sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau palyginus

Vertinamoji baigtis	Tyrimas 206207-010		Tyrimas 206207-011		Jungtiniai tyrimai 206207-010 ir 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Placebas N = 165	DEX 700 N = 188	Placebas N = 185	DEX 700 N = 351	Placebas N = 350
Vidutinis GKRA vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodus (raidės)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P vertė	0,016		0,366		0,023	
GKRA \geq 15-raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P vertė	0,038		0,003		< 0,001	
Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (raidėmis)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P vertė	0,020		0,505		0,054	
OKT tinklainės storio polaukio viduryje vidutinio vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodus (μm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P vertė	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

su placebo grupe, atitinkamai -107,9 μm , -111,6 μm ir -41,9 μm ; $p < 0,001$.

MEAD-010 tyrime GRKA pagerėjimo vidurkio pokyčio per 3 metus skirtumas tarp DEX 700 ir placebo grupės buvo statistiškai reikšmingas, atitinkamai 4,1 ir 1,9 ($p=0,016$), tačiau nedidelis. Minėtame tyrime vidutinis GKRA pokytis per baigiamąjį vizitą 3-iaisiais metais taip pat buvo statistiškai reikšmingai didesnis DEX 700 grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 4,1 ir 0,8 ($p=0,02$).

MEAD-011 tyrime statistiškai patikimo GRKA pagerėjimo vidurkio pokyčio skirtumo tarp DEX 700 ir placebo grupių nenustatyta, atitinkamai 2,9 ir 2 ($p=0,366$), pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta. MEAD-011 tyrime lyginant vidutinį GKRA pokytį nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais/per baigiamąjį vizitą nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp DEX 700 ir placebo grupių, atitinkamai 1,3 ir 0,0 ($p=0,505$).

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. *Ozurdex* veiksmingumas tyrimuose 206207-010 (MEAD-010) ir 206207-011 (MEAD-011)

Tyrimo pabaigoje pacientams su pseudofakija GKRA pagerėjimas \geq 15 raidžių DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse išliko 15,9%, 23,3% ir 10,9% pacientų ir reikšmingai nesiskyrė nuo pacientų, neturėjusių pseudofakijos. Tyrimo rezultatai pacientams su pseudofakija pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. *Ozurdex* veiksmingumas pseudofakija sergantiems pacientams (jungtinė MEAD-010 ir MEAD-011 analizė)

Vertinamoji baigtis	DEX 700 N = 86	Placebas N = 101	P-vertė
Vidutinis GKRA vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (raidės)	6,5	1,7	< 0,001
GKRA \geq 15-raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (%)	23,3	10,9	0,024
Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą	6,1	1,1	0,004
OKT tinklainės storio polaukio viduryje vidutinio vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (μm)	-131,8	-50,8	< 0,001

Iš viso 36 % *Ozurdex* gydomų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl įvairių priežasčių, palyginti su 57 % placebo gavusių pacientų.

2) MEAD pogrupių analizė

Ozurdex veiksmingumas ir saugumas anksčiau gydytiems pacientams su diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltu regos pablogėjimu buvo įvertintas abiejų MEAD-010 ir MEAD-011 tyrimų jungtinės pogrupių analizės metu. Į šią analizę buvo įtraukti pacientai, vartoję 700 μg deksametazono dozę (DEX 700, n=351) arba placebo (n=350).

Ankstesnis gydymas:

- Prieš dalyvavimą tyrime gydymą buvo gavę 70,4% (247/351) pacientų DEX 700 grupėje ir 74,6% (261/350) pacientų placebo grupėje.
- Abiejuose pogrupiuose buvo 93% pacientų anksčiau gydytų lazeriu, 23% pacientų gydytų triamcinolono acetonido (gliukokortikoidas, GKK) injekcijomis į stiklakūnį, 10% pacientų buvo gydyti anti-VEGF.
- Apie 23% pacientų buvo gydyti bent 2 iš 3 paminėtų terapijų tipų.
- Vidutinė geltonosios dėmės paburkimo trukmė DEX 700 grupėje buvo 20 mėn., placebo grupėje – 24 mėn.

Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį pacientų, kuriems pasireiškė geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimas \geq 15 raidžių nuo pradinio vizito iki baigiamojo vizito, DEX 700 grupėje buvo statistiškai reikšmingai daugiau nei placebo grupėje, atitinkamai 21,5% ir 11,1%; $p=0,002$.

Pagrindinė vertinamoji baigtis GKK, anti-VEGF ir lazerio lyginant su 7,7% ir 21,2% lyginant su 11,9%. Vidutinis GKRA pagerėjimas buvo +3,2 raidės DEX 700 grupėje palyginus su +1,5 raidės placebo grupėje. Nors skirtumas buvo statistiškai patikimas, tačiau mažas 1,7; $p=0,024$. Centrinis tinklainės storis DEX 700 grupėje sumažėjo 126 μm , placebo grupėje sumažėjo 39 μm , $p<0,001$.

3) Callanan et al.

Tai lyginamasis deksametazono ir ranibizumabo tyrimas DGDE gydyti. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ar gydymas deksametazono 700 μg implantu kas 5 mėn. yra ne prastesnis (angl. *non-inferiority*) lyginant su ranibizumabo 500 μg , skiriant pacientams su diabetine geltonosios dėmės edema.

Tai daugiacentris, atviras, 12 mėn. trukmės, randomizuotas, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai su diabetine geltonosios dėmės edema. Pacientai, santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: deksametazono 0,7 mg (n=181) ir ranibizumabo (n=182).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis GKRA pokytis po 12 mėn. nuo tyrimo pradžios. Buvo nustatyta, kad ne prastesniam poveikiui įrodyti, GKRA pagerėjimas turi būti bent 5 raidės. Antrinės vertinamosios baigtys buvo centrinės tinklainės storio pokytis nuo pradinės reikšmės.

Pacientų charakteristikos:

- Vidutinis pacientų amžius buvo 63 m.
- Nepakeistą lešiuką tiriamojoje akyje turėjo 70,2 % (n=127) deksametazono grupės pacientų ir 65,9 % (n=120) ranibizumabo grupėje.
- Pradinis geriausiai koreguotas regėjimo aštrumas (GKRA) buvo vidutiniškai 60 raidžių.
- Prieš tyrimą deksametazono ir ranibizumabo grupėse lazerio terapija buvo gydyti 29,3 % ir 25,8 % pacientų.
- Diabetinio geltonosios dėmės paburkimo vidutinė trukmė buvo 33 mėn.
- Anti-VEGF preparatais buvo gydyti 22,1 % pacientų deksametazono ir 21,4 % pacientų ranibizumabo grupėse.

Rezultatai:

Abejose tiriamųjų grupėse po 12 mėn. stebėtas statistiškai reikšmingas vidutinio GKRA pokytis nuo pradinio lygmens ($p < 0,001$). Vidutinis GKRA pokytis per 12 mėn. deksametazono ir ranibizumabo grupėse atitinkamai buvo 4,34 ir 7,6 raidės.

Tinklainės centrinis storis po 12 mėn. deksametazono ir ranibizumabo grupėse atitinkamai sumažėjo - 173,9 μm ir -163,5 μm . Prieita išvados, kad deksametazono implanto efektyvumas yra ne prastesnis nei ranibizumabo.

Tyrimo metu gydymas lazeriu deksametazono ir ranibizumabo grupėse buvo taikytas atitinkamai 9,9 % ir 2,2 % pacientų. Vidutinis GKRA skirtumas tarp deksametazono ir ranibizumabo grupių nuo pradinio lygio buvo didesnis nepakeistą lešiuką turinčiose akyse, palyginus su pseudofakija. Nepakeistą lešiuką turintiems pacientams vidutinis GKRA skirtumas po 12 mėn. deksametazono ir ranibizumabo grupėse atitinkamai buvo 4,2 ir 8,1.

Pacientams su pseudofakija vidutinis GKRA skirtumas po 12 mėn. deksametazono ir ranibizumabo grupėse atitinkamai buvo 4,6 ir 6,6.

Pastaba: Deksametazono skyrimas kas 5 mėnesius tyrimo metu ne pilnai atitinka *Ozurdex* charakteristikų santraukoje nurodytam skyrimo režimui – kas 6 mėn. Taip pat nėra aišku, koks deksametazono ir ranibizumabo efekto palyginimas pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta lazerinė terapija ar gydymas anti-VEGF, nes tokių pogrupių iš anksto nebuvo numatyta.

4) *Escobar – Barranco et al.*

Perspektyvinis vienos grupės 6 mėn. trukmės tyrimas, kuriame deksametazono buvo skiriama pacientams, kurio tikslas buvo įvertinti 0,7 mg deksametazono implanto efektyvumą pacientams su refrakterine ar dar negydyta difuzine diabetine geltonosios dėmės edema. Tyrime dalyvavo 76 pacientai, kurie santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: refrakteriniai (n=40) ir dar negydyti lazerio terapija (angl. *naive*, n=36). Visi refrakterinės grupės pacientai prieš tai buvo gydyti lazerio terapija. *Naive* grupės pacientai prieš tai nebuvo gydyti lazerio terapija. Pacientų būklė buvo vertinama kas mėnesį 6 mėnesius.

Pacientų charakteristikos:

- Diabeto trukmė 11-30 metų.
- Vidutinis pacientų amžius 65 metai.
- Negydytiems pacientams prieš tyrimą nebuvo taikyta fotokoaguliacija.

- Visi refrakterinės grupės pacientai prieš tyrimą buvo gydyti lazerio terapija.
- Geriausias koreguotas regėjimo aštrumas 15-72 raidės.
- Centrinės tinklainės storis $>300 \mu\text{m}$.
- Vidutinis akispūdis $<25 \text{ mmHg}$.
- 16 refrakterinės grupės pacientų ir 5 negydytųjų grupės pacientai turėjo pseudofakiją.
- Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai prieš tyrimą gydyti anti-VEGF. Rezultatai:

Regėjimo aštrumas

Kiekvieno vizito metu regėjimo aštrumas abeiose grupėse statistiškai patikimai gerėjo lyginant su pradiniu regėjimo aštrumu. Didesnis efektyvumas buvo stebimas dar negydytiems pacientams. Didžiausias pagerėjimas buvo stebėtas po 2 mėn: negydytųjų grupėje ir refrakterinių grupėje atitinkamai 14 raidžių ir 8 raidės ($p < 0,001$ lyginant su pradiniu).

Centrinės tinklainės storis

Abeiose grupėse centrinės tinklainės storis statistiškai reikšmingai sumažėjo lyginant su pradiniu. Statistiškai reikšmingų sumažėjimo skirtumų tarp abiejų grupių nebuvo. Didžiausias sumažėjimas buvo stebėtas 2-ąjį mėnesį, abeiose grupėse vidutiniškai buvo $-361,77 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$ lyginant su pradiniu). *Naive* grupėje dažniau buvo taikyta fotokoaguliacija ($p = 0,001$).

Pastaba: Tyrimo trukmė nepakankama terapinei naudai vertinti.

5) *Guigou et al*

Tai retrospektyvinis multicentrinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 74 pacientai su regėjimo pablogėjimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE). Visi pacientai buvo stebimi ne trumpiau nei 6 mėnesius, pacientų stebėjimo vidurkis 9,8 mėn. Buvo vertinama GKRA, centrinis tinklainės storis, akies spaudimas ir kataraktos progresavimas.

Pacientų charakteristikos:

- Vidutinis pacientų amžius buvo 65 m.
- GKRA tyrimo pradžioje buvo 54,8 raidės.
- Centrinis tinklainės storis buvo $525 \mu\text{m}$.
- Akispūdis buvo $14,5 \text{ mmHg}$.

Rezultatai:

6-ą tyrimo mėnesį tiriamieji vidutiniškai buvo gavę 1,2 injekcijas. Vidutiniškai injekcijos buvo kartojamos kas 5,4 mėn. Visiems pacientams GKRA padidėjo nuo 1-o mėnesio, pasiekė plato fazę tarp 2-o ir 4-o mėnesių ($8,5 \pm 11$ raidžių).

Centrinis tinklainės storis 2-ą mėnesį sumažėjo $-239 \mu\text{m}$, 6-ą mėnesį sumažėjo $-135 \mu\text{m}$, $p < 0,01$.

GKRA 2-ą mėnesį padidėjo 8,5 raidėmis, 6-ą mėnesį stebėtas 7,6 raidžių padidėjimas, $p < 0,05$. Pacientų, kuriems GKRA padidėjo >15 raidžių, 6-ą mėnesį buvo 27%.

6) *Medeiros et al.*

Tai retrospektyvinis 6 mėn. trukmės vienos grupės tyrimas, kuriame deksametazono buvo skiriama pacientams, anksčiau gydytiems anti-VEGF. Tyrime dalyvavo 58 pacientai su diagnozuota refrakterine diabetine geltonosios dėmės edema. Vidutinis pacientų geltonosios dėmės storis $543,24 \pm 156,51 \mu\text{m}$. Vidutinis geriausiai koreguotas regėjimo aštrumas buvo $0,66 \pm 0,36$ regėjimo aštrumo tyrimo skalėje (ang. - *logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)*).

Rezultatai

- Vidutinis geltonosios dėmės storis: 1-ąjį mėnesį sumažėjo iki $346,82 \pm 123,74 \mu\text{m}$ ir 3-įjį mėnesį sumažėjo iki $341,12 \pm 129,64 \mu\text{m}$. 6-ąjį mėnesį kiek padidėjo iki $420,16 \pm 152,15 \mu\text{m}$. Visais mėnesiais stebėtas sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas palyginus su pradiniu lygiu ($p=0,0001$).
- Geriausio koreguoto regėjimo aštrumo vidurkis 1-ąjį ir 3-įjį mėnesį pagerėjo atitinkamai iki $0,52 \pm 0,32 \text{ logMAR}$ ($p=0,0001$) ir $0,44 \pm 0,27 \text{ logMAR}$ ($p=0,0001$).

7) Pacella et al.

Vienos grupės tyrimas, kuriame deksametazono efektyvumas ir saugumas buvo vertintas skiriant pacientams, anksčiau gydytiems anti-VEGF. Šiame straipsnyje pateikiami preliminarūs deksametazono implanto efektyvumo rezultatai pacientams su diabetine geltonosios dėmės edema po 6 mėn stebėjimo. Tyrime dalyvavo 17 pacientų (20 akių) su geltonosios dėmės edema. Vidutinis pacientų amžius 67 m., vidutinė geltonosios dėmės edemos trukmė 46,3 mėn. Pacientai turėjo būti ≥ 18 metų, GKRA nuo 5 iki 40 raidžių, geltonosios dėmės edemos storis $\geq 275 \mu\text{m}$. 13 pacientų prieš tyrimą buvo gydyti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriais.

Vidutinis geriausiai koreguotas regėjimo aštrumas atitinkamai keitėsi nuo $18,80 \pm 11,06$ iki $26,15 \pm 11,03$ ($p=0,04$) 1-ą mėnesį; iki $28,15 \pm 10,29$ ($p=0,0087$) 3-ią mėnesį; iki $25,95 \pm 10,74$ ($p=0,045$) 4-ą mėnesį ir iki $21,25 \pm 11,46$ ($p=0,5$) 6-ą mėnesį.

Pastaba: 4-o, 5-o, 6-o ir 7-o tyrimų trukmė buvo tik 6 mėn., pacientų imtis nedidelė, tyrimai ne lyginamieji, jų metu pacientai buvo gydomi tik 1 deksametazono implantu. Minėtų tyrimų informacija apie deksametazono terapinę naudą yra ribota.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

MEAD-010 ir MEAD-011

Nepageidaujamos reakcijos deksametazono ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 96% ir 80% pacientų. Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis deksametazono ir placebo grupėse atitinkamai buvo 70% ir 25%. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams, gydytiems *Ozurdex* buvo katarakta ir padidėjęs akispūdis. Su katarakta susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams su pseudofakija DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 64,1%, 67,9% ir 20,4% pacientų. Visų stebėtų kataraktos tipų (kortikalinės kataraktos, diabetinės kataraktos, branduolinės kataraktos, subkapsulinės kataraktos, lęšiuo kataraktos, kataraktos) dažnis pacientams, neturėjusiems pseudofakijos deksametazono ir placebo grupėse katarakta pasireiškė atitinkamai 68% ir 20% pacientų, iš kurių 59% ir 7,2% pacientų buvo atlikta kataraktos operacija, daugumai 2-aisiais ir 3-iaisiais metais. Padidėjęs vidinis akies spaudimas deksametazono ir placebo grupėse buvo užfiksuotas atitinkamai 36% ir 5,1% pacientų. Didžiausias akispūdžio padidėjimas užfiksuotas per vizitą po injekcijos praėjus 1,5 mėnesio, o iki 6 mėnesio po injekcijos akispūdis grįžo apytiksliai į pradinį lygį. Akispūdžio padidėjimo dažnis ir vertė, užfiksuoti po *Ozurdex* injekcijos, po pakartotinės *Ozurdex* injekcijos nepadidėjo. Iš viso per 3 metų trukmės tyrimus 42 % pacientų kuriuo nors etapu reikėjo akispūdį mažinančių preparatų. Iš viso 36 % *Ozurdex* gydomų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl įvairių priežasčių, palyginti su 57 % placebo gavusių pacientų. Dalyvavimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis *Ozurdex* ir placebo grupėse buvo panašus, atitinkamai 13 % ir 11 %. *Ozurdex* grupėje dalyvavimas dėl neveiksmingumo buvo nutraukiamas rečiau, palyginti su placebo grupe, atitinkamai 7 % ir 24 %.

MEAD subgroup

Dėl veiksmingumo trūkumo dalyvavimą tyrime nutraukė 5,7% DEX 700 grupės pacientų ir 24,5% placebo pacientų. Dėl nepageidaujamo poveikio DEX 700 ir placebo grupėse dalyvavimą tyrime nutraukė atitinkamai 12,1% ir 11,1% pacientų.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė– 11 balų

Ozurdex yra deksametazono stiklakūnio implantas aplikatoriuje, skirtas regos pablogėjimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos gydyti. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami

Remiantis MEAD-010 ir MEAD-011 tyrimų jungtine analize, *Ozurdex* statistiškai labiau pagerino geriausiai koreguotą regėjimo aštrumą palyginus su placebo po 3 metų, nors pokyčio skirtumas nebuvo didelis. Pacientams su pseudofakija regėjimo aštrumo pagerėjimas deksametazono grupėje išliko ir reikšmingai nesiskyrė nuo pacientų, neturėjusių pseudofakijos. Nėra duomenų apie *Ozurdex* efektyvumą lyginant su lazerio terapija. MEAD tyrimo pogrupyje, pacientams su pseudofakija, *Ozurdex* taip pat lėmė statistiškai patikimai didesnę regėjimo aštrumo pagerėjimą palyginus su placebo.

Taip pat deksametazono implanto efektyvumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo ranibizumabo ir lėmė panašų regėjimo aštrumo pagerėjimą bei tinklainės centrinio storio sumažėjimą po 12 mėn. Tačiau šiame tyrime deksametazono buvo skiriama kas 5 mėnesius, tai nepilnai atitinka *Ozurdex* charakteristikų santraukoje nurodytam skyrimo režimui – kas 6 mėn. Taip pat nėra aišku, koks deksametazono ir

ranibizumabo efekto palyginimas pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta lazerinė terapija ar gydymas anti-VEGF.

Šiuo metu diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltam regos pablogėjimui gydyti centralizuotai perkama preparatų nukreiptų prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorius (anti-VEGF) ranibizumabo ir aflibercepto. *Ozurdex* gali suteikti pridėtinę terapinę naudą pacientų, kuriems gydymas anti-VEGF ir lazerio terapija buvo neefektyvus arba kontraindikuotinas, pogrupiui.

SMC Škotija	<p>Dexamethasone intravitreal implant (<i>Ozurdex</i>[®]) is accepted for use within NHS Scotland. [...]Clinical experts consulted by SMC advised that current treatment in pseudophakic patients is anti-VEGF treatment or laser photocoagulation therapy, with some use of fluocinolone in pseudophakic patients unresponsive to anti-VEGF treatment. There is no currently available treatment for phakic patients who are insufficiently responsive to non-corticosteroid therapy or for the very few patients unsuitable for non-corticosteroid therapy. Clinical experts considered that dexamethasone intravitreal is a therapeutic advancement due to its benefit in some patients who have failed on anti-VEGF treatment and that its place in therapy would be for third-line use, after failure on laser/anti-VEGF treatment, in pseudophakic patients who do not have glaucoma. [...]</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dexamethasone-ozurdex-fullsubmission-104615/</p>
HAS Prancūzija	<p>OZURDEX has Marketing Authorisation in the treatment of adult patients with visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) who are pseudophakic or who are considered insufficiently responsive to, or unsuitable for non-corticosteroid therapy. In these patients, this medicinal product is useful only when the impairment of visual acuity is less than or equal to 5/10 and in whom management of diabetes has been optimised. Its effects are small and it has not been compared with photocoagulation or with anti-VEGFs, which are the first-line treatments for visual impairment secondary to DME. OZURDEX is a second-line treatment.</p> <p>Laser photocoagulation and intravitreal anti-VEGF injections are the first-line treatments. Focal laser photocoagulation addresses only focal forms of macular oedema situated away from the fovea. Anti-VEGF injections are reserved for diffuse forms of macular oedema or focal forms affecting the centre of the fovea.</p> <p>In the treatment of adult patients with visual impairment due to diabetic macular oedema, the actual benefit of OZURDEX is moderate when the impairment of visual acuity is less than or equal to 5/10 and when management of diabetes has been optimised, in pseudophakic patients or patients with an insufficient response to non-corticosteroid treatment or for whom non-corticosteroid treatment is not suitable. It is insufficient in other cases.</p> <p>OZURDEX does not provide clinical added value** (CAV V) compared with LUCENTIS in adult pseudophakic patients with visual impairment due to diabetic macular oedema. It does not provide clinical added value** (CAV V) compared with the therapeutic strategy in adult patients with visual impairment due to diabetic macular oedema with an inadequate response to non-corticosteroid treatment and those with visual impairment due to diabetic macular oedema for whom non-corticosteroid treatment is not suitable.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ozurdex_summary_et14147.pdf</p>
IQWIG Vokietija	<p>Vertinimo nėra.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=ozurdex&date_from=&date_to=</p>

<p>NICE Jungtinė Karalystė</p>	<p>Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for treating diabetic macular oedema (DMO) only if: the implant is to be used in an eye with an intraocular (pseudophakic) lens and the diabetic macular oedema does not respond to non-corticosteroid treatment, or such treatment is unsuitable.</p> <p>[...]The Committee concluded that patients and clinicians considered dexamethasone intravitreal implant to be a valuable option that could offer longer-term benefits than anti-VEGF treatments to some people with DMO, and for people with DMO that is unresponsive to non-corticosteroid treatment. The company did not make any claim for innovation. [...]</p> <p>After considering comparators within the context of the marketing authorisation, it concluded that the 4 potentially eligible populations were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • People with a pseudophakic lens with CRT of 400 micrometres or more. • People with a pseudophakic lens with CRT less than 400 micrometres. • People who do not have a pseudophakic lens and with diabetic macular oedema that does not respond to non-corticosteroid treatment, or for whom such treatment is unsuitable. • People with a pseudophakic lens and with diabetic macular oedema that does not respond to non-corticosteroid treatment, or for whom such treatment is unsuitable. <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta349/resources/dexamethasone-intravitreal-implant-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82602616240069</p>
<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>Vertinimo nėra. https://cadth.ca/search?keywords=ozurdex</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys