



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenak)
we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego
obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem
chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-17/2013

Data ukończenia: 19 września 2013

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alcon Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Alcon Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alcon Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AAO – American Academy of Ophthalmology</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AE – Analiza Ekonomiczna</p> <p>AKL – Analiza Kliniczna</p> <p>AOA – American Optometric Association</p> <p>ARMD – (ang. – Age-Related Macular Degeneration) zwyrodnienie płamki związane z wiekiem</p> <p>AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group</p> <p>BCVA – (ang. – Best Corrected Visual Acuity) – najlepsza skorygowana ostrość wzroku</p> <p>bd - brak danych</p> <p>BIA – analiza wpływu na budżet płatnika publicznego</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CME – (ang. – <i>Cystoid Macular Edema</i>) torbielowaty obrzęk płamki</p> <p>DDD – (ang. – <i>Defined Daily Dose</i>) dobowy dawka leku</p> <p>DM – (ang. – Diabetes Mellitus) cukrzyca</p> <p>EMA – European Medicine Agency</p> <p>FDA – Federal Drug Administration</p> <p>HAS – Haute Autorité de Santé</p> <p>IOL – (ang. – Intraocular Lens) soczewka wewnątrzgałkowa</p> <p>IS – istotność statystyczna</p> <p>JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LOCS - Lens Opacities Classification System</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>nd – nie dotyczy</p> <p>NEV - Nevanac</p> <p>NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NOS – (ang. – The Newcastle_Ottawa Scale) skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych</p> <p>OCT – (ang. – Optical Coherence Tomography) – optyczna koherentna tomografia</p> <p>OR – (ang. – Odds Ratio) iloraz szans</p> <p>PSUR – (ang. – Periodic Safety Update Report) okresowy raport o bezpieczeństwie</p> <p>PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne</p> <p>RCOPHTH – The Royal College of Ophthalmologists</p> <p>RCT – (ang. – Randomized Controlled Trial) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RD – (ang. – Risk Difference) różnica ryzyka</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu</p>

z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

r.ż. – rok życia

SD – (ang. – Standard Deviation) odchylenie standardowe

SMC – Scottish Medicines Consortium

TASS – (ang. – Toxic Anterior Segment Syndrome) zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTO – (ang. – Time-Trade-Off) metoda handlowania czasem

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WOI – The Wilmer Ophthalmology Institute

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	19
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	39
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	48
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	50
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	50
5. Ocena analizy wpływu na budżet	52
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	53
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	53
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	56
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	56
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	57
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	57
8.1. Rekomendacje kliniczne	57
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	58
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	59
10. Opinie ekspertów.....	61
11. Kluczowe informacje i wnioski	62
12. Źródła.....	66
13. Załączniki	67

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

29.07.2013 r.;
MZ-PLR-460-19082-2/KWA/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: **Nevanac (nepafenac) 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643**

Wnioskowane wskazanie: **zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą**

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[Redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Alcon Polska Sp. z o.o.
Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey, GU16 7SR
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Difadol 0,1%, , krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml, 1 butelka 5 ml - Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.
2. Naclof, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml, 1 op. 5 ml - Laboratoires Thea

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą,

w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, został przekazany do AOTM pismem z dnia 29 lipca 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19082-2/KWA/13 (data wpływu do AOTM 31 lipca 2013 r.), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:



Powyższe analizy spełniały wymagania określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia tj. Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą nie stanowiła jeszcze przedmiotu prac Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne dla technologii wnioskowanej, tj. produkty lecznicze zawierające diklofenak, nie stanowiły przedmiotu prac Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Torbielowaty obrzęk płamki (ang. *cystoid macular edema*, CME) jest chorobą mogącą rozwinąć się:

- po niepowikłanym usunięciu zaćmy u chorych bez innych chorób oczu;
- po powikłanym zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;

- po zabiegu usunięcia zaćmy u chorych, cierpiących na inne choroby oczu, tj. retinopatię cukrzycową czy zapalenie naczyń oka.

Obrzęk płamki, powiększając się, zaburza połączenia komórek nerwowych kontrolujących ostrość i czystość środkowego pola widzenia. W następstwie znaczna ilość wrażeń wzrokowych nie jest wysyłana do mózgu, co objawia się narastającą utratą ostrości wzroku.

Źródła: Lobo 2012, EVRS

Epidemiologia

Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy szacuje się, że maksymalna wielkość populacji docelowej (chorzy na cukrzycę poddani operacji usunięcia zaćmy) może wynosić około 37 800 pacjentów rocznie.

Podstawę do oszacowania tej liczby stanowi ilość zabiegów chirurgicznego usunięcia zaćmy w Polsce (wg. danych z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów). Na podstawie analizy danych stwierdzono, że w 2011 roku wykonano łącznie 172 184 zabiegów chirurgicznego usunięcia zaćmy w Polsce. Dodatkowo szacuje się, że około 10% chorych (w stosunku do ogólnej liczby operowanych osób) operowanych jest prywatnie. Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że w Polsce w 2011 roku zostało wykonanych około 189 000 operacji zaćmy, z czego zgodnie z zidentyfikowanymi danymi 20% wszystkich zabiegów usunięcia zaćmy stanowią te wykonywane u chorych na cukrzycę.

Źródła: AKL wnioskodawcy

Etiologia i patogeneza

Do czynników sprzyjających powstaniu obrzęku płamki żółtej po operacji zaćmy zalicza się:

- cukrzycę, szczególnie u chorych z retinopatią cukrzycową;
- metodę, której użyto do zabiegu usunięcia zaćmy (ryzyko powstania CME jest znacznie mniejsze w przypadku zastosowania fakoemulsyfikacji, w porównaniu do metod stosujących szerokie nacięcia wewnątrztorebkowe);
- mediatory stanu zapalnego, np. u chorych ze stanem zapalnym błony naczyniowej oka;
- stosowanie niektórych leków, takich jak: analogi prostaglandyny, leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- wiek (częstość występowania CME rośnie wraz z wiekiem chorych);
- zmiany zachodzące w ciele szklistym, w czasie operacji (ryzyko CME wzrasta u chorych, u których doszło do pęknięcia tylnej torebki, bądź też przeprowadzono wtórną kapsulotomię. Wykazano, że utrata ciała szklistego w czasie operacji, zwiększa częstość występowania CME o 10-20%);
- nadciśnienie;
- inne choroby współistniejące np.: młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (gdzie ryzyko wystąpienia CME wynosi ok. 50%).

Zakłada się, że patogeneza powstawania CME po operacji zaćmy ma podłoże wieloczynnikowe. Do tych czynników należą: zaburzenia w funkcjonowaniu bariery krew – siatkówka (ang. *blood-retinal barrier*), stan zapalny, którego mediatorami są prostaglandyny, zespół trakcji szkliskowej. Zakłada się, że najważniejszym czynnikiem jest stan zapalny. Najprawdopodobniej po operacji usunięcia zaćmy mediatory stanu zapalnego (m.in. prostaglandyny i cytokiny) są uwalniane z przedniej części oka i następnie dyfundują do ciała szklistego i siatkówki, stymulując rozpad BRB oraz późniejszy wyciek płynów z naczyń siatkówki, poprzez nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. *retinal pigment epithelium*) do tkanek dołka środkowego siatkówki. W efekcie powstaje obrzęk płamki. Poza tym mediatory stanu zapalnego są uwalniane poprzez podrażnioną w trakcie operacji tęczęwkę, co również sprzyja powstawaniu CME.

Źródła: Lobo 2012

Klasyfikacja

W zależności od czasu, jaki upłynął od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a pojawieniem się torbielowatego obrzęku płamki, wyróżnia się:

- ostry CME – pojawia się w ciągu 4 miesięcy od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy;
- późny CME – pojawia się po upływie ponad 4 miesięcy od operacji;
- przewlekły obrzęk płamki – CME trwa dłużej niż 6 miesięcy.

Źródła: Lobo 2012

Obraz kliniczny

Objawy obrzęku płamki rozwijają się zwykle pomiędzy 4. a 12. tygodniem od operacji i przyjmują największe nasilenie w okresie od 4. do 6. tygodnia po operacji. Pojawienie się zaburzeń widzenia po początkowym okresie poprawy jest najczęstszym objawem schorzenia. Większość przypadków CME zostaje wyleczona lekami przeciwzapalnymi, jednak część z nich nie reaguje w wystarczającym stopniu na to leczenie, co może prowadzić do rozwoju trwałej utraty wzroku. W badaniu przedmiotowym najczęstszym objawem obrzęku płamki jest utrata wgłębienia w obrębie dołka centralnego siatkówki.

Źródła: Lobo 2012

Diagnostyka

Rozpoznanie często ustala się podczas badania dna oka, jednak czasem niezbędne okazuje się użycie koherentnej tomografii optycznej lub angiografii fluoresceinowej.

Źródła: Wylęgała 2010

Leczenie i cele leczenia

Leczenie oraz profilaktyka obrzęku płamki żółtej polega głównie na blokowaniu powstawania mediatorów stanu zapalnego. Dane w literaturze w większości przypadków opisują łącznie leki stosowane w profilaktyce i leczeniu obrzęku płamki, nie różnicując czy dany lek stosowany jest w zapobieganiu czy leczeniu obrzęku płamki. Wskazuje się jednak, że stosowane są synergicznie działające miejscowe sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), niezależnie od ich rodzaju, są skuteczne w profilaktyce zarówno angiograficznego jak i klinicznie istotnego CME. Przeprowadzono również badania kliniczne dotyczące zastosowania steroidów w profilaktyce i leczeniu obrzęku płamki. W badaniach tych wykazano skuteczność tych leków, jednocześnie nie wskazując jednoznacznie na istnienie statystycznej różnicy względem leków z grupy NLPZ. Wskazuje się, że sterydy znajdują zastosowanie w leczeniu obrzęku płamki w sytuacji, gdy pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, objawy nie ustępują lub nawracają. W skrajnych przypadkach przewlekłego obrzęku płamki stosuje się zabieg witrektomii.

Źródła: Lobo 2012

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Nevanac, 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643
Substancja czynna	nepafenak
Droga podania	Do stosowania miejscowego do oka.
Mechanizm działania	Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna – EMA
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 2007. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudnia 2012. 2. 22.12.2011 r. data decyzji Komisji wprowadzającej wnioskowane wskazanie (17.11.2011 data zatwierdzenia nowego wskazania).
Wnioskowane wskazanie	Zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku</u> Zalecaną dawką w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą jest 1 kropla produktu NEVANAC do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę począwszy od 1. dnia przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuowana w dniu zabiegu i do 60 dni okresu pooperacyjnego, zgodnie z zaleceniem lekarza. Na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu. <u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby</u> Produkt NEVANAC nie był badany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Nepafenak jest wydalany głównie poprzez procesy biotransformacji, a ekspozycja ogólnoustrojowa na ten produkt po podaniu miejscowym do oczu jest bardzo mała. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u tych pacjentów. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NEVANAC u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Zapobieganie i leczenie bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pacjenci, u których kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa.
Lek sierocy	–

FDA (U.S. Food and Drug Administration) 27.06.2011 r. zatwierdziła stosowanie nepafenaku (Nevanac) w zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

Źródło: ChPL Nevanac, FDA approval

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Nevanac, 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: wniosek

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeglądu rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 9.08.2013 r., użyte słowa kluczowe: *guideline, recommendation, macula oedema, macula edema, oedemia cystoid macula, Irvine-Gass syndrome cataract surgery*) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do leczenia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Zgodnie z wynikami przeglądu wytycznych wszystkie z nich wskazują, że podstawową grupą leków stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usuwania zaćmy u chorych na cukrzycę są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Zarówno wytyczne American Optometric Association z 2004 r. jak i rekomendacje American Academy of Ophthalmology z 2011 r. wskazują na fakt, że u chorych na cukrzycę istnieje większe ryzyko rozwoju pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej, dlatego też należy zastosować leczenie w przed i w trakcie operacji usuwania zaćmy. W celu ustabilizowania objawów choroby, jako równoległe możliwości terapii wytyczne zalecają stosowanie sterydów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. The Royal College of Ophthalmologists z 2010 r. wymienia natomiast niesteroidowe leki przeciwzapalne jako jedyną grupę leków stosowaną w celu leczenia i zapobiegania obrzękowi płamki u chorych z podwyższonym ryzykiem (tj. cukrzycą bądź też z wcześniejszymi przypadkami tego schorzenia). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 r. w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego zalecają podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego, a NLPZ-ty i miejscowo podawane kortykosteroidy wymieniają jako podstawową terapię przeciwzapalną pooperacyjną.

The Wilmer Ophthalmology Institute (WOI 2005) jako jedyny w swoich rekomendacjach z 2005 r. wyszczególnia nepafenak jako niesteroidowy lek przeciwzapalny nowoczesnej generacji, który przewyższa skutecznością NLPZ starej generacji zarówno pod względem specyficzności jak i bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli Tabela 4.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu pooperacyjny obrzęk płamki żółtej związany z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTO 2012 Brak danych nt. źródła finansowania	<p><u>Postępowanie przedoperacyjne:</u> Zastosowanie przed operacją kropli antybiotykowych z grupy fluorochinolonów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przypadku pacjentów grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego zalecane jest wdrożenie odpowiedniego postępowania profilaktycznego.</p> <p><u>Leczenie operacyjne zaćmy:</u> Farmakologiczne rozszerzenie źrenicy przez podanie do worka spojówkowego na godzinę przed zabiegiem leków rozszerzających źrenicę (parasympatykolityków, sympatykomimetyków). W dniu operacji kontynuowanie podawania kropli antybiotykowych z grupy fluorochinolonów oraz NLPZ i utrzymanie odpowiedniego ciśnienia w gałce ocznej. Stosowanie uznanych zasad aseptyki i antyseptyki, w tym stosowanie miejscowe roztworu wodnego jodopowidonu na skórę okolicy oczodołu, rzęsy (roztwór 10%) oraz do worka spojówkowego (roztwór 5%). W przypadku nietolerancji jodu powidonu, zaleca się podanie do worka spojówkowego roztworu 0,05% chlorheksydyny. Preferowaną metodą operacyjną jest fakoemulsyfikacja z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej do torebki soczewki. Pod koniec zabiegu operacyjnego podanie 0,1 ml roztworu 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oraz do worka spojówkowego 5% roztworu wodnego jodopowidonu oraz antybiotyku, a także rozszerzenie leczenia przeciwzapalnego o preparaty z grupy kortykosteroidów.</p> <p><u>Postępowanie pooperacyjne:</u> Kontynuowanie podawania do worka spojówkowego antybiotyku z grupy fluorochinolonów (okres podawania: 7-14 dni). Leczenie przeciwzapalne - kontynuowanie miejscowego podawania leku z grupy NLPZ przez okres co najmniej 4 tygodni po zabiegu. Stosowanie miejscowo kortykosteroidu przez okres 2-4 tygodni. W przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego należy rozważyć podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. Do rozważenia miejscowe podawanie mydriatyku (środku rozszerzającego źrenicę) o krótkim okresie działania przez okres kilku dni po zabiegu.</p>
Stany Zjednoczone	AAO 2011 Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	<p><u>Leczenie przedoperacyjne:</u> Z uwagi na brak udowodnionej skuteczności nie zaleca się stosowania suplementów diety w celu zapobiegania lub opóźnienia rozwoju choroby.</p> <p><u>Postępowanie okołoperacyjne:</u> Należy wykonać pomiary biometryczne oka i obliczyć siłę soczewki w celu indywidualnego dopasowania sztucznej soczewki. Pacjentów z medycznymi bądź psychospołecznymi wskazaniami poddaje się znieczuleniu ogólnemu. W pozostałych przypadkach stosowane jest znieczulenie miejscowe z ewentualnym podaniem środków uspokajających bądź też analgetycznych. W ramach zapobiegania potencjalnym infekcjom stosuje się iniekcję do worka spojówkowego z 5% roztworu jodopowidonu.</p> <p><u>Zabieg operacyjny:</u> Metodą z wyboru do usunięcia zaćmy jest zewnątrztorebkowa ekstrakcja zaćmy najczęściej z użyciem fakoemulsyfikacji.</p> <p><u>Leczenie pooperacyjne:</u> Zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego miejscowo podawane są: antybiotyki, kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p><u>Leczenie i zapobieganie CME (obrzęku płamki):</u> Stosowane miejscowo w monoterapii niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) bądź terapia skojarzona ze steroidami. Leki antyangiogenne w podaniu dożylkowym znajdują się obecnie w fazie badań i ich zastosowanie nie zostało jeszcze potwierdzone. Pomimo wielu badań dotyczących uzasadnionego zastosowania NLPZ w profilaktyce obrzęku płamki aktualnie brak jest opublikowanych danych dotyczących wpływu na poprawę parametrów związanych z ostrością wzroku u chorych z grup wysokiego ryzyka w rutynowym zastosowaniu.</p>

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	RCOPHTH 2010 Brak danych nt. źródła finansowania	Metodą z wyboru do usunięcia zaćmy jest ekstrakcja zaćmy najczęściej z użyciem fakoemulsyfikacji, jednak czasem w dalszym ciągu używa się ECCE - wszczepienie sztucznej soczewki. W ramach zapobiegania potencjalnym infekcjom stosuje się iniekcję do worka spojówkowego z 5% roztworu jodopowidonu. W celu leczenia i zapobiegania CME (obrzękowi płamki) u chorych z podwyższonym ryzykiem (tj. cukrzycą bądź też z wcześniejszymi przypadkami tego schorzenia) zaleca się stosowanie miejscowo niesteroidowych leków przeciwzapalnych przed i po operacji.
Stany Zjednoczone	WOI 2005 Alcon Laboratories	W prewencji i leczeniu obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wykorzystywane są miejscowo stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne . W badaniach klinicznych wymienia się: ketorolak, flurbiprofen, indometacynę . Badania kliniczne wykazały, że kombinacja miejscowo stosowanych NLZP i prednizolonu dała większą skuteczność niż NLZP stosowane w monoterapii. Nowoczesne NLZP-ty (proleki) np. nepafenak przewyższają skutecznością niesteroidowe leki przeciwzapalne starej generacji zarówno pod względem specyficzności jak i bezpieczeństwa. Po miejscowym zastosowaniu nepafenku, lek szybko przenika przez rogówkę i jest tam przekształcany do amfenaku, silnie działającej aktywnej formy. Optymizuje to koncentrację leku w rogówce, ciała rzęskowego i siatkówce/naczyniówce.
Stany Zjednoczone	AOA 2004* Brak danych nt. źródła finansowania	<u>Leczenie nieoperacyjne:</u> Stosuje się odpowiednie filtry ochronne w okularach oraz szkła korekcyjne w celu osłonięcia oka od nadmiernej ilości światła. Dodatkowo znajdują zastosowanie leki poszerzające źrenicę, np. 2,5% roztworu fenylefryny czy 5% roztworu tropikamidu (w przypadku braku przeciwwskazania do ich stosowania). <u>Leczenie operacyjne zaćmy:</u> Najczęściej stosowaną praktyką jest ECCE przy użyciu fakoemulsyfikacji lub też usunięcia jądra soczewki. W szczególnych przypadkach nadal wykonywana jest ICCE. U chorych na cukrzycę istnieje większe ryzyko rozwoju CME, dlatego też jeżeli nie występuje u nich klinicznie istotny CME, rubeoza tęczówki czy też proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, należy zastosować leczenie w celu ustabilizowania objawów przed operacją usunięcia zaćmy. <u>Leczenie CME:</u> W przypadku stanu zapalnego przedniej komory gałki ocznej, należy zastosować miejscowo sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (nie dłużej niż miesiąc). Powyżej miesiąca zaleca się podawanie doustnie NLZP lub też sterydów w zastrzyku podspojówkowym . W przypadku braku zdefiniowanej przyczyny CME powinno się monitorować pacjenta lub zastosować miejscowo przeciwzapalne leki niesteroidowe i steroidowe lub acetazolamid .

*Agencja nie odnalazła wskazanych przez wnioskodawcę wytycznych z 2010 r. Odnaleziono natomiast wytyczne AOA z 2004 r. odnoszące się omawianego problemu zdrowotnego.

AAO – American Academy of Ophthalmology
AOA – American Optometric Association
PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCOPHTH – The Royal College of Ophthalmologists
WOI – The Wilmer Ophthalmology Institute

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<p>W profilaktyce torbielowatego obrzęku płamki po operacyjnym usunięciu zaćmy stosuje się diklofenak w kroplach do oczu, który zarejestrowany jest dla wszystkich operacji zaćmy. Nevanac, jako jedyny lek z tej grupy, posiada wskazania do stosowania u chorych z cukrzycą.</p>	<p>Dotychczas jednym refundowanym lekiem w zapobieganiu pooperacyjnego obrzęku płamki jest diklofenak sodu, który dedykowany jest dla wszystkich chorych operowanych z powodu zaćmy. Nevanac polecany jest grupie chorych z cukrzycą i w takiej części mógłby zastąpić diklofenak.</p>	<p>Najtańszym lekiem w tym wskazaniu jest właśnie diklofenak sodu. Dla chorych z cukrzycą poddawanych operacji zaćmy nie ma dotychczas leku refundowanego.</p>	<p>Zgodnie z ustaleniami grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego oraz danych bibliograficznych [za najskuteczniejszą terapię] uważany jest d klofenak sodu przeznaczony do profilaktyki i leczenia torbielowatego obrzęku płamki u wszystkich chorych poddanych operacji zaćmy, co dokumentują m.in. poniższe prace:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>American Journal of Ophthalmology</i>, 2010, 149, 777-784 2. <i>Journal of cataract and refractive Surgery</i>, 1996, 22, suppl. 1, 794-799 	<p>W wytycznych PTO z 2012 roku rekomenduje się stosowanie w okresie tuż przed operacją zaćmy a także w okresie pooperacyjnym d klofenaku oraz antybiotyków z grupy fluorochinolonów celem uniknięcia odczynu zapalnego i infekcji. Nie ma jednoznacznych zaleceń tego gremium odnośnie profilaktyki obrzęku płamki. Takie wytyczne opracowała Amerykańska Akademia Okulistyki (2010 i 2011 rok) oraz SMC (2012).</p>

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
diklofenak	Naclof, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909990145317	210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	11,88 zł	15,77 zł	11,47 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,5 zł
diklofenak	Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909991026516	210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	8,64 zł	12,34 zł	11,47 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,07 zł

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
diklofenak	Wytyczne kliniczne wskazują na konieczność zastosowania NLPZ po operacjach zaćmy. Zarejestrowane wskazanie (szersze niż wnioskowanej technologii – obejmuje wszystkich pacjentów a nie tylko populację chorych na cukrzycę). Jedyny lek refundowany w tym wskazaniu.	Brak uwag.
niestosowanie NLPZ	Brak możliwości porównania nepafenaku z d klofenakiem.	Brak uwag.

Inne leki z grupy NLPZ : bromfenak, ketorolak, pranoprofen, indometacyna nie są refundowane w Polsce.

Kortykosterydy stosowane miejscowo nie są komparatorami dla nepafenaku ponieważ „żaden z produktów leczniczych oznaczonych kodem ATC: S01BA (leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kortykosteroidy) dostępnych w Polsce, nie jest zarejestrowany w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy”.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez autorów AKL nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- MEDLINE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- EMBASE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- The Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Ponadto przeszukano Center for Reviews and Dissemination oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register, strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, FDA, URPL.

Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w pracach przeglądowych i oryginalnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 3 etapach. 1. etap miał na celu odnalezienie opracowań wtórnych; 2. miał na celu odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z komparatorem; 3. etap miał na celu odnalezienie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wybranym aktywnym komparatorem.

Data przeprowadzonego wyszukiwania I i II etap – 27.12.2012 r., data wyszukiwania III etap 9.01.2013 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 30.08.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Nevanacu (nepafenak) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	I etap	II etap	III etap
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy; – interwencja: nepafenak 0,1% (krople do oczu), dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nevanac; – metodyka: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. 	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy; – interwencja: nepafenak 0,1% (krople do oczu), dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nevanac; – komparator: diklofenak 0,1% (krople do oczu), dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Naclof; – dowolny: w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio interwencję z diklofenakiem, włączano badania, w których porównywano nepafenak z dowolnym komparatorem, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego; w przypadku braku możliwości wykonania porównania pośredniego, włączano badania, w których porównywano nepafenak względem niestosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych; brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa; 	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy; – interwencja: diklofenak 0,1%, dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Naclof; – komparator (wspólna referencja do porównania pośredniego nepafenak vs diklofenak): placebo (brak NLPZ); – punkty końcowe: zgodne z tymi, które oceniano w badaniu Singh 2012 lub w badaniu Cervantes-Coste 2009; – metodyka: badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

	I etap	II etap	III etap
		<ul style="list-style-type: none"> – punkty końcowe: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. całkowita objętość płamki, występowanie obrzęku płamki oraz profil bezpieczeństwa; – metodyka: badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) oraz badania wieloramienne, z których istniała możliwość włączenia pojedynczych ramion do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez cukrzycy; – interwencja: inna niż wyżej wymieniona; – metodyka: opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia choroby na jaskrę; – interwencja: inna niż wyżej wymieniona; – komparator: inny niż wyżej wymieniony – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania nepafenaku względem komparatorów, dla badań jednoramiennych oraz badań do porównania pośredniego komparator nie był powodem wykluczenia; – punkty końcowe: nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.; – metodyka: opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. 	<ul style="list-style-type: none"> – populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez cukrzycy, chorzy z jaskrą; – interwencja: inna niż wyżej wymieniona; – komparator: inny niż wyżej wymieniony; – punkty końcowe: inne niż oceniane w badaniach Singh 2012 lub Cervantes-Coste 2009 itp.; – metodyka: opracowania wtórne, badania nierandomizowane, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Z przeglądu nie wykluczano badań, w których oprócz nepafenaku i komparatora stosowano dodatkowe leki takie jak: steroidy, antybiotyki, które stanowią standardowe postępowanie kliniczne u chorych po zabiegu usunięcia zaćmy.

Źródło: AKL

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku wykonanego I etapu przeglądu systematycznego (opracowanie wtórne) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium włączenia do analizy. Autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali, że analiza zostanie wykonana w oparciu o wyniki badań pierwotnych.

Po przeprowadzeniu II etapu przeglądu (wyszukiwanie badań pierwotnych – porównanie bezpośrednie) do analizy włączono 8 publikacji: 2 publikacje badania Singh 2012, po 1 publikacji dla badań: Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011, a także ChPL Nevanac i PSUR dostarczony przez wnioskodawcę.

Eksperymentalne badania Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011 (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania Cervantes-Coste 2009) włączono do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania Mathys 2010 oraz Miyake 2011 były badaniami randomizowanymi, natomiast badanie Wolf 2007 było badaniem obserwacyjnym.

Badanie Singh 2012 wraz z publikacją NCT0078271 i badanie Cervantes-Coste 2009 porównywało skuteczność NEV vs brak NLPZ.

Pozostałe odnalezione badania tj. badanie Wolf 2007 porównywało NEV + prednizolon vs prednizolon; badanie Mathys 2010 porównywało zastosowanie NEV + moksycyfloksacynę + prednizolon vs moksycyfloksacyna + prednizolon. Z badania Miyake 2011 wykorzystano tylko dane z ramienia, w którym pacjenci otrzymywali NEV.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku z diklofenakiem podjęto decyzję o przeprowadzeniu III etapu przeglądu, który miał na celu porównanie pośrednie diklofenaku i nepafenaku przez wspólną referencję. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji. Porównanie pośrednie nepafenaku z diklofenakiem nie było możliwe w związku z czym zdecydowano o wykonaniu porównania nepafenaku z brakiem NLPZ (naturalnym przebiegiem choroby).

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)				
<p>Singh 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alcon Research</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (41, USA), przeprowadzone w grupach równoległych, IIA; <i>superiority</i>, 3/5 pkt. w skali Jadad. Okres obserwacji był równy okresowi leczenia chorego, który wynosił maksymalnie 90 dni lub krócej, jeżeli pacjent wcześniej zakończył badanie. Nie podano średniego okresu obserwacji.</p>	<p><u>Nepafenak (0,1% krople do oczu):</u></p> <p>Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka chorego na 30-120 min przed zabiegiem, pacjent samodzielnie aplikował sobie krople z nepafenakiem w pozostałe dni.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Podłoże (kropli z nepafenakiem).</p> <p>Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę do badanego oka, począwszy od dnia poprzedzającego operację (dzień -1), w dniu operacji (dzień 0) oraz przez 90 dni po operacji. W dniu operacji personel medyczny podał 1 dodatkową kroplę do oka chorego na 30-120 min przed zabiegiem.</p> <p>Leczenie wspomagające - krople do oczu (zawiesina zawierająca octan prednizolonu) – stosowane było w grupie badanych i kontrolnej:</p> <p>do badanego oka 4x/dobę przez 2 tygodnie po operacji lub dłużej, jeśli było to konieczne, w celu leczenia zapalenia przedniej części oka.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli (od 18. r.ż.) kobiety i mężczyźni na cukrzycę (typu 1. i 2.) z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową, wymagający operacyjnego usunięcia zaćmy, z wszczepieniem wewnątrzgałkowej soczewki tylnokomorowej; – co najmniej 50% wszystkich chorych włączonych do badania musiało mieć nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową umiarkowaną do ciężkiej (zgodnie ze skalą International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – obecność przebarwień rogówki przed rozpoczęciem badania; – zespół suchego oka w wywiadzie; – inne czynniki, będące przyczyną obrzęku płamki, tj.: wcześniej występująca niedrożność żył siatkówki, wcześniejsze operacje oka, choroby zapalne oczu, infekcje oka, wrodzone wady oczu, urazy oka; – zdiagnozowany obrzęk płamki (grubość siatkówki w płamce powyżej 250 µm). <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana: N=125 Grupa kontrolna: N=126</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Grubość centralnej części płamki oraz objętości płamki, mierzona za pomocą OCT (optycznej koherentnej tomografii dna oka), (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90), (dane z wykresu); – maksymalna zmiana grubości centralnej części płamki [µm] (wyniki dla 90 dnia); – wystąpienie CME definiowanego jako przynajmniej 30 % zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie środka płamki w porównaniu do badania wykonanego przed operacją (wyniki dla dni 30, 60, 90); – wystąpienie CME definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki (ocena po 90 dniach) – wystąpienie CME – analiza w podgrupach (wyniki dla 90 dnia); – grubość centralnej części płamki mieszcząca się w granicy ±10% (wyniki dla dni 60 i 90); – procentowa zmiana objętości płamki (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90), (dane z wykresu); – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) (wyniki dla dni 7, 14, 30, 60 i 90) (dane z wykresu); – bezwzględna zmiana BCVA (wyniki dla 90 dnia); – zmiana liczby liter na tablicy ETDRS; – pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter (wyniki dla 3 dni 30, 60 i 90); – profil bezpieczeństwa.
Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności) i w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)				
<p>Cervantes-Coste 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>RCT, pojedynczo zaślepienie, jednoośrodkowe (1, Meksyk); przeprowadzone w grupach równoległych, IIA; <i>superiority</i>. 2/5 pkt. w skali Jadad. Okres obserwacji równy okresowi</p>	<p><u>Nepafenak (0,1% krople do oczu):</u></p> <p>Dawkowanie: 1 kropla 3x/dobę począwszy od dnia poprzedzającego zabieg usunięcia zaćmy i kontynuując przez 6 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – chorzy dorośli, w wieku 40 lat lub starsi (niezależnie od rasy lub płci); – zdiagnozowana, w standardowym badaniu dna oka, za pomocą oftalmoskopu (fundoskopia – jeżeli było to 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (w AKL wnioskodawcy nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>leczenia - wynosił 6 tygodni (42 dni).</p>	<p>po niej. W dniu zabiegu podawano 1 kroplę nepafenaku co 15 min (w 4 dawkach) na 1 godz. przed zabiegiem.</p> <p>Po operacji: tobramycyna z deksametazonem, podawane 4x/dobę przez 10 dni po operacji.</p> <p><u>Komparator:</u> Tobramycyna z deksametazonem (krople do oczu)</p> <p>Dawkowanie: 4x/dobę przez 10 dni po operacji</p> <p>Leczenie wspomagające stosowane w grupie badanych i kontrolnej: W celu rozszerzenia źrenicy: tropikamid (0,8%) razem z fenylefryną (5%) – 1 kropla co 15 min (2 dawki).</p>	<p>możliwe), zaćma starcza lub metaboliczna (według klasyfikacji Lens Opacities Classification System LOCS III, z klasyfikacją kationów NO i NC 2-3) zakwalifikowana do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, przy użyciu fakoemulsyjnej kacji i implantacji sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL) do wnętrza worka soczewki.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – ciąża lub karmienie piersią; – stany zapalne oka lub choroby zakaźne oka w wywiadzie; – leczenie infekcji oka w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; – zmiany na powierzchni oka (w tym zespół suchego oka); – przebyte operacje oka lub urazy oka; – podejrzenie lub stwierdzona alergia lub nadwrażliwość na konserwanty, steroidy, miejscowe NLPZ lub jakikolwiek inny składnik badanego leku; – stosowanie leków do oczu, w tym analogów prostaglandyn; – używanie miejscowych lub ogólnoustrojowych steroidów w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; – używanie miejscowych lub ogólnoustrojowych NLPZ w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania; – niekontrolowana cukrzyca (DM), stwierdzona na podstawie objawów klinicznych i poziomu glukozy we krwi (co najmniej 126 mg/dl); – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa; – stwierdzony obrzęk płamki; – przedoperacyjne rozszerzenie źrenic mniejsze niż 6 mm; – zrosty; – zmiany w obrębie oka uniemożliwiające odpowiednie rozszerzenie źrenicy, takie jak atrofia tęczęwki; – zmiany w obrębie płamki, potwierdzone w OCT, w tym obrzęk płamki o jakiegokolwiek etiologii, otwory w płamce, obecność błony nasiatkówkowej, zwyrodnienie płamki związane z wiekiem, centralna surowicza chorioretinopatia; – stosowanie szkieł kontaktowych w oku włączonym do badania. <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: N=30 (5 chorych z cukrzycą) Grupa kontrolna: N=30 (7 chorych z cukrzycą)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku; – całkowita objętość płamki [mm³]; – profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie eksperymentalne (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa)				
<p>Mathys 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>RCT, otwarte, jednoośrodkowe (1 USA), IIA, <i>superiority</i>, 3/5 pkt. w skali Jadad.</p> <p>Średni okres obserwacji w grupie badanej wynosił 73,31 dni (SD 21,58, zakres 55–146) i w grupie kontrolnej 68,98 dni (SD 13,98, zakres 50–120).</p>	<p><u>Nepafenak (0,1% krople do oczu)</u> plus standardowa terapia (moksyflokscyna: 0,5% krople do oczu i octan prednizolonu: 1,0% krople do oczu):</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Przed operacją: 1 kropla 0,01% nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p>Po zabiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nepafenak: 3x/dobę przez 1 miesiąc; • moksyflokscyna (0,5% roztwór) 4x/dobę, przez 10 dni; • octan prednizolonu (1,0% roztwór) 4x/dobę przez 1 miesiąc. <p><u>Standardowa terapia:</u> (moksyflokscyna: 0,5% krople do oczu i octan prednizolonu: 1,0% krople do oczu)</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Przed operacją: 1 kropla 0,01% nepafenaku była podawana do badanego oka 3-krotnie w 5 min. przerwach, tuż przed zabiegiem, w celu utrzymania rozszerzenia źrenicy.</p> <p>Po zabiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • moksyflokscyna (0,5% roztwór) 4x/dobę, przez 10 dni; • octan prednizolonu (1,0% roztwór) 4x/dobę przez 1 miesiąc. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – planowany zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy, przeprowadzony przez Kenneth'a L. Cohen'a w Ambulatory Care Center w Szpitalu Uniwersyteckim Północnej Karoliny (The University of North Carolina Hospital); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – czynniki zwiększające ryzyko wstąpienia pooperacyjnego CME, w tym: <ul style="list-style-type: none"> leczone farmakologicznie cukrzyca; zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie; leczenie jaskry miejscowymi analogami prostaglandyn; wcześniejsze operacje na tym samym oku; choroby naczyń siatkówki; zwyrodnienie płamki; – nieprawidłowy wyn k przedoperacyjnego badania OCT. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana: N=39</p> <p>Grupa kontrolna: N=40</p> <p>(w badaniu nie określono liczby chorych z cukrzycą)</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (w AKL wnioskodawcy nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p> <ul style="list-style-type: none"> – częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie obserwacyjne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)				
<p>Wolf 2007</p> <p>Źródło finansowania: bd</p>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, IIID. NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ** Okres obserwacji równy okresowi leczenia wyniósł co najmniej 1 miesiąc (30 dni).</p>	<p><u>Nepafenak + prednizolon</u> (stosowany miejscowo): Dawkowanie: Nepafenak 0,1%: 1 kropla 3x/dobę przez 4 tygodnie po zabiegu. Prednizolon: 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu. Komparator: Prednizolon (stosowany miejscowo) Dawkowanie: 1 kropla 4x/dobę w 1. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 3x/dobę w 2. tygodniu po zabiegu, 1 kropla 2x/dobę w 3. tygodniu po zabiegu, 1x/dobę w 4. tygodniu po zabiegu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – niepowikłany zabieg usunięcia zaćmy (fakoemulsyfikacja), z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej (IOL). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>bd</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana: N=210 (35 chorych z cukrzycą) Grupa kontrolna: N=240 (43 chorych z cukrzycą)</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (w AKL wnioskodawcy nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p> <ul style="list-style-type: none"> – częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.
Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej – dane z jednego ramienia (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)				
<p>Miyake 2011</p> <p>Źródło finansowania: bd</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe (1, Japonia), IIA, <i>superiority</i>, 4/5 pkt. w skali Jadad. 5 tygodni (35 dni) po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.</p>	<p><u>Nepafenak 0,1% krople do oczu:</u> Dawkowanie: jedna kropla 3x/dobę przez 5 tygodni począwszy od dnia poprzedzającego zabieg. W dniu zabiegu podawano dodatkową kroplę. Leczenie wspomagające: lewoflaksycyna, 0,5% krople do oczu, do każdego oka 5x/dobę przed zabiegiem i 3x/dobę przez 2 tygodnie od zabiegu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek powyżej 20. r.ż.; – zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji wraz z wszczepieniem soczewki wewnątrzgałkowej (przeprowadzony od października 2007 r. do kwietnia 2008 r.). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – przyjmowanie steroidów stosowanych ogólnoustrojowo, miejscowo bądź w postaci maści w czasie 14 dni przed operacją; – dogałkowe lub okołogałkowe iniekcje steroidów w czasie 90 dni przed operacją; – przyjmowanie NLPZ stosowanych ogólnoustrojowo lub miejscowo w ciągu 7 dni przed operacją; – okulistyczny zabieg operacyjny (także laserowy) lub inny uraz oka w wywiadzie, który mógłby wpłynąć na wyniki badania; – zespół rzekomego złuszczenia; – przewlekłe lub nawrotowe zapalenie oka (np. zapalenie 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (w AKL wnioskodawcy nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności, które przedstawiono dla populacji ogólnej obejmującej zarówno chorych na cukrzycę jak i bez cukrzycy):</p> <ul style="list-style-type: none"> – częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki) w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> - retinopatia cukrzycowa; - nieprawidłowości oczne (np. aniria, zaćma wrodzona); - zanik tęczówki; - zaburzenia uniemożliwiające poprawę funkcji wzroku; - obrzęk płamki; - zaburzenia związane z nabłonkiem rogówki (np. wrzód rogówki); - brak funkcji wzrokowych w oku niepoddawany zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy; - zaplanowany inny zabieg chirurgiczny w okresie badania (do 5 tyg. po zabiegu); - powtórne wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej; - nadwrażliwość (lub możliwość nadwrażliwości) na NLPZ, amfenak lub fluorometolon; - pozytywna odpowiedź testu skórniego na fluoresceinę; - skłonności do krwawienia lub stosowanie antykoagulantów w czasie rekrutacji; - stosowanie leczenia jaskry opartego na prostaglandynach w ciągu 4 dni przed zabiegiem; - uczestnictwo w badaniu klinicznym oceniającym leki oparte na prostaglandynach przeciw jaskrze; - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w czasie trwania badania (30 dni); - zakażenie w obrębie oczu; - cukrzyca niepoddająca się kontroli; - ciężkie zaburzenia wątroby, nerek lub serca; - kobiety potencjalnie mogące zajść w ciążę lub karmiące piersią; - inne czynniki wykluczające możliwość uczestniczenia w badaniu. <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: N=30 (2 chorych z cukrzycą)</p>	

Tabela 10. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy		Badanie				
		Singh 2012	Cervantes-Coste 2009	Mathys 2010	Wolf 2007	Miyake 2011
Istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku		Nie oceniano.	Liczba chorych, u których wystąpił obrzęk plamki, skutkujący utratą wzroku. Oceniano na podstawie całkowitej objętości plamki mierzonej w badaniu OCT. Ocena po 6 tyg. (42 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd
Obrzęk plamki	Co najmniej 30% zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem; Co najmniej 30% zwiększenie się grubości centralnej części plamki, w porównaniu do stanu sprzed zabiegu usunięcia zaćmy (oceniane w OCT) – analiza w podgrupach	Zastosowano 2 metody oceny: – co najmniej 30% zwiększenie się grubości siatkówki w obrębie plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem (zastosowana definicja obrzęku plamki jest odpowiednia do określenia istotności klinicznej zmiany i jest wyższa niż 10% współczynnik zmienności (nieprecyzyjności pomiaru) związany z powtarzanymi pomiarami OCT); – obrzęk plamki stwierdzany poprzez ocenę centralnej grubości plamki (ang. <i>point macular thickness</i>). Oceniano po 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd	nd
	Ocena centralnej grubości plamki	Oceniano po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	nd nd	nd nd	nd nd	nd nd
Grubość centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem		Liczba chorych, u których w badaniu po 60 i 90 dniach od zabiegu, grubość centralnej części plamki mieści się w granicy $\pm 10\%$ wyniku badania przed zabiegiem. Wyższy odsetek chorych, u których wystąpił ten efekt zdrowotny wskazuje na przewagę danej interwencji. Oceniano 60 i 90 dni od zabiegu.	nd	nd	nd	nd
Grubość centralnej części plamki		Średnia grubość centralnej części plamki mierzona z pomocą badania OCT. Im mniejsza była grubość centralnej części plamki, tym lepszy był stan chorego. Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	nd	nd	nd	nd

zmniejszenie ryzyka obrzęku siatkówki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Maksymalna zmiana grubości centralnej części siatkówki [μm]	Maksymalna zmiana grubości centralnej części siatkówki, mierzona w badaniu OCT na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy) i porównywana względem wartości z badania przed zabiegiem. Im zmiana była mniejsza, tym lepszy był stan chorego i lepiej odpowiadał on na leczenie. Oceniano na dowolnej wizycie w czasie trwania badania (do 90 dni od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy).	nd	nd	nd	nd
Całkowita objętość siatkówki [mm^3]	Nie oceniano.	Całkowita objętość siatkówki, mierzona w badaniu OCT. Im mniejsza całkowita objętość siatkówki, tym lepszy jest stan chorego. Oceniano po 14 i 42 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy	nd	nd	nd
Zmiana objętości siatkówki	Średnia zmiana objętości siatkówki mierzona w badaniu OCT. Im mniejszy był wzrost objętości siatkówki, tym lepszy był stan chorego. Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd	nd
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku, oceniana za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS. Im wyższy wynik tym lepsza ostrość wzroku. Oceniano po 7, 14, 30, 60 i 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd	nd
Bezwzględna zmiana BCVA	Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, mierzona 90 dnia po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy w porównaniu do wyniku z 7 dnia po zabiegu. Mierzona jest ona jako liczba liter przeczytanych na tablicy ETDRS. Im zmiana ta była większa (wyższy wynik) tym lepszy był stan chorego (ostrość wzroku). Oceniano po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd	nd
Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS	Oceniana jako liczba osób, u których zmiana liczby liter przeczytanych na tablicy ETDRS, mieściła się w następujących zakresach: wzrost o ponad 15 liter, wzrost o 10-14 liter, brak zmian (oceniany jako zmianę liczby przeczytanych liter od 5 do 9 liter lub ± 4 litery), zmniejszenie się o 5-9 liter, 10-14 liter, ≥ 15 liter. Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza poprawę ostrości wzroku. Oceniano po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	nd	nd	nd	nd

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Profil bezpieczeństwa	Oceniano po 90 dniach od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	Oceniano w czasie 6 tygodni (42 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.	Oceniano w czasie 2 miesięcy (60 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy*.	Oceniano w czasie co najmniej 1 miesiąca (30 dni) od zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy.	Oceniano w czasie 5 tygodni (35 dni) od zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.
------------------------------	------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

* Nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej.

Źródło: AKL

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Odnalezione w trakcie przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa). Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE.

Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)

Do analizy wnioskodawcy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie wieloośrodkowe badanie Singh 2012, które miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zostało ono zaklasyfikowane do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W ocenie wg skali Jadad otrzymało 3 pkt. z możliwych do uzyskania 5 punktów (brak opisu randomizacji, brak szczegółowego opisu zaślepienia). Okres obserwacji był równy okresowi leczenia i wynosił maksymalnie 90 dni (co stanowiło jednocześnie najdłuższy okres leczenia/obserwacji wśród włączonych do analizy badań).

Badanie eksperymentalne w populacji chorych na cukrzycę (ocena skuteczności) i w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badanie Cervantes-Coste 2009 jest badaniem randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, jednoośrodkowym, zaklasyfikowanym do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Badanie to miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Zgodnie ze skalą Jadad badanie otrzymało ocenę 2 na 5 możliwych do uzyskania punktów (brak opisu randomizacji, brak szczegółowego opisu zaślepienia, pojedynczo zaślepienie). Okres obserwacji był równy okresowi leczenia i wynosił 6 tygodni.

Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badanie Mathys 2010 to badanie randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe. Zakwalifikowano je do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jego jakość oceniono na 3 spośród 5 punktów możliwych do uzyskania w skali Jadad (brak zaślepienia). Okres obserwacji w badaniu wynosił około 70 dni.

Badanie obserwacyjne w populacji ogólnej (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badanie Wolf 2007 (obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe) zaklasyfikowano do kategorii IIID zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W skali NOS otrzymało trzy punkty za dobór próby i po dwa punkty za porównywalność oraz punkt końcowy. Okres obserwacji, równy okresowi leczenia, wynosił 1 miesiąc.

Badanie eksperymentalne w populacji ogólnej – dane z jednego ramienia (uzupełniająca ocena bezpieczeństwa)

Badanie Miyake 2011 jest badaniem randomizowanym podwójnie zaślepionym, jednoośrodkowym. Zakwalifikowano je do kategorii IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W skali Jadad badanie otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do uzyskania (brak opisu randomizacji). Okres obserwacji (okres leczenia) wynosił 5 tygodni (35 dni) od zabiegu usunięcia zaćmy.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy analizy klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny odstępili od wykonania metaanaliz dwóch odnalezionych badań randomizowane (Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009), w których oceniano zastosowanie nepafenaku u chorych na cukrzycę. Decyzje podjęto po wstępnej ocenie homogeniczności pod względem metodyki oraz ocenianych w badaniach punktów końcowych.

Autorzy AKL zidentyfikowali następujące ograniczenia przeprowadzonego opracowania:

- brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego jak również pośredniego nepafenaku z wybranym, refundowanym komparatorem – diklofenakiem;

- do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których brali udział chorzy na cukrzycę oraz chorzy, u których nie rozpoznano cukrzycy (populacja ogólna);
- część wyników z badania Singh 2012 została wyznaczona jedynie na podstawie danych z wykresów, przez co obarczone są one określoną niepewnością;
- w badaniu Cervantes-Coste 2009 nie była możliwa ocena różnic między grupami w wartościach dla punktu końcowego całkowita objętość płamki, w związku z czym wynik uzyskany poprzez porównanie wartości końcowych należy traktować z dużą ostrożnością;
- odnalezione badanie obserwacyjne ze względu na leczoną populację zostało włączone jedynie w celu wykonania uzupełniającej oceny bezpieczeństwa, dlatego też nie ma możliwości oceny skuteczności praktycznej nepafenaku względem braku NLPZ.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy klinicznej dla leku Nevanac (nepafenak) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono przez pogrubienie.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		NEV	Brak NLPZ				
Istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku	Cervantes-Coste 2009	0/5 (0)	0/7 (0)	Niemożliwy do obliczenia	0,00 (-0,28; 0,28)	nd	NIE
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 30 dniach	Singh 2012	3/125 (2,4)	11/126 (8,7)	0,26 (0,07; 0,94)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 60 dniach	Singh 2012	3/125 (2,4)	19/126 (15,1)	0,14 (0,04; 0,48)	-0,13 (-0,19; -0,06)	8 (6; 17)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 90 dniach	Singh 2012	4/125 (3,2)	21/126 (16,7)	0,17 (0,05; 0,50)	-0,13 (-0,21; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki** ocena po 90 dniach	Singh 2012	15/125 (12)	35/126 (27,8)	0,35 (0,18; 0,69)	-0,16 (-0,25; -0,06)	7 (4; 17)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 90 dniach	Dorośli	0/46 (0)	8/54 (14,8)	0,14 (0,03; 0,58)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
	Osoby starsze	4/79 (5,1)	13/72 (18,1)	0,24 (0,08; 0,78)	-0,13 (-0,23; -0,03)	8 (5; 34)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 90 dniach	Kobiety	4/83 (4,8)	11/75 (14,7)	0,29 (0,09; 0,97)	-0,10 (-0,19; -0,01)	10 (6; 10)	TAK
	Mężczyźni	0/42 (0)	10/51 (19,6)	0,13 (0,04; 0,49)	-0,20 (-0,31; -0,08)	5 (4; 13)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 90 dniach	Latynosi	2/42 (4,8)	7/45 (15,6)	0,27 (0,05; 1,39)	-0,11 (-0,23; 0,02)	nd	NIE
	Gr. etniczna inna niż latynosi	2/83 (2,4)	14/81 (17,3)	0,12 (0,03; 0,54)	-0,15 (-0,24; -0,06)	7 (5; 17)	TAK
Wystąpienie obrzęku płamki* ocena po 90 dniach	Łagodna NPDR	1/33 (3)	4/32 (12,5)	0,22 (0,02; 2,07)	-0,09 (-0,22; 0,03)	nd	NIE
	Umiarkowana NPDR	2/82 (2,4)	14/83 (16,9)	0,12 (0,03; 0,56)	-0,14 (-0,23; -0,06)	8 (5; 17)	TAK
	Ciężka NPDR	1/10 (10)	3/11 (27,3)	0,30 (0,03; 3,45)	-0,17 (-0,49; 0,15)	nd	NIE

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		NEV	Brak NLPZ					
Grubość centralnej części płamki po 60 dniach mieszcząca się w granicy \pm 10% wyniku badania przed zabiegiem	Singh 2012	92/118 (78)	64/115 (55,7)	2,82 (1,59; 4,99)	0,22 (0,11; 0,34)	5 (3; 10)	TAK	
Grubość centralnej części płamki po 90 dniach mieszcząca się w granicy \pm 10% wyniku badania przed zabiegiem	Singh 2012	93/117 (79,5)	65/102 (63,7)	2,21 (1,21; 4,03)	0,16 (0,04; 0,28)	7 (4; 25)	TAK	
Pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu	po 30 dniach	Singh 2012	3/124 (2,4)	18/122 (14,8)	0,14 (0,04; 0,50)	-0,12 (-0,19; -0,05)	9 (6; 20)	TAK
	po 60 dniach	Singh 2012	3/124 (2,4)	16/122 (13,1)	0,16 (0,05; 0,58)	-0,11 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
	po 90 dniach	Singh 2012	7/124 (5,6)	14/122 (11,5)	0,46 (0,18; 1,19)	-0,06 (-0,13; 0,01)	nd	NIE
	po 90 dniach***	Singh 2012	3/120 (2,5)	14/122 (11,5)	0,20 (0,06; 0,71)	-0,09 (-0,15; -0,03)	12 (7; 34)	TAK
Ostrość wzroku**** - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter	Singh 2012	71/125 (56,8)	52/124 (41,9)	1,82 (1,10; 3,01)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK	
Ostrość wzroku**** - poprawa wyniku o 10-14 liter	Singh 2012	19/125 (15,2)	27/124 (21,8)	0,64 (0,34; 1,23)	-0,07 (-0,16; 0,03)	nd	NIE	
Ostrość wzroku**** - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter)	Singh 2012	16/125 (12,8)	20/124 (16,1)	0,76 (0,38; 1,55)	-0,03 (-0,12; 0,05)	nd	NIE	
Ostrość wzroku**** - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter)	Singh 2012	17/125 (13,6)	18/124 (14,5)	0,93 (0,45; 1,89)	-0,01 (-0,10; 0,08)	nd	NIE	
Ostrość wzroku**** - pogorszenie wyn ku o 5-9 liter	Singh 2012	1/125 (0,8)	5/124 (4)	0,19 (0,02; 1,67)	-0,03 (-0,07; 0,01)	nd	NIE	
Ostrość wzroku**** - pogorszenie wyn ku o co najmniej 15 liter	Singh 2012	1/125 (0,8)	2/124 (1,6)	0,49 (0,04; 5,50)	-0,01 (-0,04; 0,02)	nd	NIE	

* Definiowanego, jako co najmniej 30-procentowe zwiększenie się grubości centralnej części płamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem.

** Definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki (ang. *point macular thickness*).

*** Wynik skorygowany (nie uwzględniono 4 chorych z grupy badanej, u których pogorszenie ostrości wzroku nie było związane z obrzękiem płamki: u 2 chorych zaobserwowano zmniejszenie torebki tylnej soczewki, u 1 chorego zaobserwowano istotny klinicznie powierzchowne punktowate zapalenie rogówki, u 1 chorego pojawił się krwotok do ciała szklistego).

**** Ocena za pomocą liczby liter przeczytanych na tablicy ETRDS.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – ciągłe punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		MD (95% CI)	IS	
		NEV	Brak NLPZ			
Grubość centralnej części płamki [μ m]	po 7 dniach	Singh 2012	201,6 (24,46)	210,8 (26,08)	-9,20 (-15,53; -2,87)	TAK
	po 14 dniach	Singh 2012	203,8 (27,49)	219,5 (32,74)	-15,70 (-23,19; -8,21)	TAK
	po 30 dniach	Singh 2012	208,7 (31,43)	231,0 (47,31)	-22,30 (-32,23; -12,37)	TAK
	po 60 dniach	Singh 2012	207,7 (30,12)	234,8 (52,58)	-27,10 (-37,69; -16,51)	TAK
	po 90 dniach	Singh 2012	206,7 (27,49)	233,1 (55,20)	-26,40 (-37,18; -15,62)	TAK
Maksymalna zmiana grubości centralnej części płamki [μ m] do 90 dni	Singh 2012		18,9 (19,5)	40,8 (49)	-21,90 (-31,11; -12,69)	TAK
Całkowita objętość płamki [mm^3]	po 14 dniach	Cervantes-Coste 2009	0,04 (0,202)	0,251 (0,125)	-0,21 (-0,41; -0,01)	TAK
	po 42 dniach	Cervantes-Coste 2009	0,096 (0,264)	0,294 (0,267)	-0,20 (-0,50; 0,11)	NIE
Procentowa zmiana objętości płamki	po 7 dniach	Singh 2012	2,1 (4,43)	2,6 (3,77)	-0,50 (-1,53; 0,53)	NIE
	po 14 dniach	Singh 2012	2,9 (4,97)	5,0 (4,74)	-2,10 (-3,30; -0,90)	TAK

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		MD (95% CI)	IS	
		NEV	Brak NLPZ			
	po 30 dniach	Singh 2012	4,2 (4,50)	7,5 (7,37)	-3,30 (-4,81; -1,79)	TAK
	po 60 dniach	Singh 2012	4,0 (4,26)	8,2 (7,84)	-4,20 (-5,76; -2,64)	TAK
	po 90 dniach	Singh 2012	3,8 (5,45)	7,4 (8,08)	-3,60 (-5,30; -1,90)	TAK
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (wartości końcowe)	po 7 dniach	Singh 2012	81,3 (7,50)	80,5 (7,30)	0,80 (-1,05; 2,65)	NIE
	po 14 dniach	Singh 2012	82,8 (6,67)	80,1 (7,09)	2,70 (0,98; 4,42)	TAK
	po 30 dniach	Singh 2012	83,0 (5,64)	80,7 (6,61)	2,30 (0,77; 3,83)	TAK
	po 60 dniach	Singh 2012	83,2 (8,21)	81,1 (6,15)	2,10 (0,30; 3,90)	TAK
	po 90 dniach	Singh 2012	83,4 (9,23)	81,5 (6,67)	1,90 (-1,10; 3,90)	NIE
Bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach	Singh 2012	2,1 (8,8)	0,9 (6,7)	1,20 (-0,75; 3,15)	NIE	

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brak NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami na korzyść NEV w zakresie:

- wystąpienia obrzęku plamki definiowanego jako co najmniej 30% zwiększenie się centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem ocena po 30, 60 i 90 dniach – odpowiednio OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) NNT=17; OR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48) NNT=8, OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,50) NNT=8;
- wystąpienia obrzęku plamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki, ocena po 90 dniach:
 - populacja ogólna: OR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,69) NNT=7;
 - dorośli: OR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58) NNT=7; osoby starsze OR=0,24 (95% CI: 0,08; 0,78) NNT=8;
 - kobiety: OR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) NNT=10; mężczyźni OR=0,13 (95% CI: 0,04; 0,49) NNT=5;
 - grupa etniczna inna niż Latynosi: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) NNT=7;
 - umiarkowana NPDR: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,56) NNT=8;
- grubości centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$, ocena po 60 dniach: OR=2,82 (95% CI: 1,59; 4,99) NNT=5 i 90 dniach OR=2,21 (95% CI: 1,21; 4,03) NNT=7;
- zmniejszenia grubości centralnej części plamki po 7 dniach: MD=-9,20 (95% CI: -15,53; -2,87), po 14 dniach MD=-15,70 (95% CI: -23,19; -8,21), po 30 dniach MD=-22,30 (95% CI: -32,23; -12,37), po 60 dniach MD=-27,10 (95% CI: -37,69; -16,51), po 90 dniach MD=-26,40 (95% CI: -37,18; -15,62);
- maksymalnej zmiany grubości centralnej części plamki [μm] do 90 dni: MD=-21,90 (95% CI: -31,11; -12,69);
- zmniejszenia całkowitej objętości plamki [mm^3] po 14 dniach: MD=-0,21 (95% CI: -0,41; -0,01);
- procentowej zmiany objętości plamki po 14 dniach: MD=-2,10 (95% CI: -3,30; -0,90); po 30 dniach MD=-3,30 (95% CI: -4,81; -1,79), po 60 dniach MD=-4,20 (95% CI: -5,76; -2,64), po 90 dniach MD=3,60 (95% CI: -5,30; -1,90);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 30 dniach: OR=0,14, 95% CI: 0,04; 0,50, NNT=9; 60 dniach OR=0,16, 95% CI: 0,05; 0,58, NNT=10; 90 dniach (wynik skorygowany) OR=0,20, 95% CI: 0,06; 0,71, NNT=10;
- ostrości wzroku - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter - OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01, NNT=7;
- najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 14 dniach: MD=2,70 (95% CI: 0,98; 4,42), po 30 dniach 2,30 (95% CI: 0,77; 3,83), po 60 dniach MD=2,10 (95% CI: 0,30; 3,90).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi NEV i grupą nie otrzymujących NLPZ odnośnie takich punktów końcowych jak:

- istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku (punkt końcowy nie wystąpił w żadnej z grup);
- wystąpienie obrzęku plamki – ocena po 90 dniach w:
 - grupie Latynosów: OR=0,27 (95% CI: 0,05; 1,39);
 - w grupie łagodnej NPDR: OR=0,22 (95% CI: 0,02; 2,07); ciężkiej NPDR: OR=0,30 (95% CI: 0,03; 3,45);
- całkowita objętości plamki [mm³] po 42 dniach: MD=-0,20 (95% CI: -0,50; 0,11);
- procentowa zmiana objętości plamki po 7 dniach: MD=-0,50 (95% CI: -1,53; 0,53);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 90 dniach (wynik nie skorygowany): OR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,19);
- ostrość wzroku - poprawa wyniku o 10-14 liter: OR=0,64 (95% CI: 0,34; 1,23);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter): OR=0,76 (95% CI: 0,38; 1,55);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter): OR=0,93 (95% CI: 0,45; 1,89);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o 5-9 liter: OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,67);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter: OR=0,49 (95% CI: 0,04; 5,50);
- najlepsza skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 7 dniach: MD=0,80 (95% CI: -1,05; 2,65) i po 90 dniach MD=1,90 (95% CI: -1,10; 3,90);
- bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach: MD=1,20 (95% CI: -0,75; 3,15).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę bezpieczeństwo stosowania nepafenaku w zapobieganiu obrzękowi plamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono na podstawie badania Singh 2012 (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji NCT00782717.

W przypadku uzupełniającej oceny bezpieczeństwa włączono badania, dotyczące szerszej populacji (chorzy na cukrzycę lub bez cukrzycy) niż populacja docelowa:

1. ocena NEV vs brak NLPZ na podstawie badań eksperymentalnych:
 - badanie Cervantes-Coste 2009 (okres obserwacji: 6 tygodni);
 - badanie Mathys 2010 (okres obserwacji: 2 miesiące);
2. ocena NEV vs brak NLPZ na podstawie badania obserwacyjnego:
 - badanie Wolf 2007 (okres obserwacji: co najmniej 1 miesiąc);
3. ocena NEV na podstawie pojedynczego ramienia z badania eksperymentalnego:
 - badanie Miyake 2011 (okres obserwacji: 5 tygodni).

Dodatkowo uwzględniono informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac i w okresowym raporcie bezpieczeństwa (PSUR).

Tabela 13 Ocena bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	NEV (N=126)	Brak NLPZ (N=127)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	n (%)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zgony	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0)	0 (0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Singh 2012 (NCT00782717)	4 (3,2)	9 (7,1)	0,43 (0,13; 1,43)	-0,04 (-0,09; 0,01)	-	NIE
Zapalenie szpiku i kości	Singh 2012 (NCT00782717)	1 (0,8)	0 (0)	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Zapalenie błędnika	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Hipoglikemia	Singh 2012 (NCT00782717)	1 (0,8)	0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Omdlenie	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Choroba wieńcowa	Singh 2012 (NCT00782717)	1 (0,8)	0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Zastoinowa niewydolność serca	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Niedrożność tętnicy wieńcowej	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Nadciśnienie	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Zapalenie trzustki	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Ostra niewydolność nerek	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Awaria urządzenia medycznego	Singh 2012 (NCT00782717)	1 (0,8)	0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Ból w klatce piersiowej	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE

zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Punkt końcowy	Badanie	NEV (N=126)	Brak NLPZ (N=127)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	n (%)				
Uraz	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,14 (0,00; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie							
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem	Singh 2012 (NCT00782717)	9 (7,1)	19 (15,0)	0,44 (0,19; 1,01)	-0,08 (-0,15; -0,002)	13 (7; 500)	TAK
Predefiniowane zdarzenia niepożądane (ang. <i>targeted adverse events</i>)*	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
Zapalenie układu moczowego	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-	NIE
Cukrzyca	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-	NIE
Ból oka	Singh 2012 (NCT00782717)	1 (0,8)	3 (2,4)	0,33 (0,03; 3,22)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-	NIE
Zapalenie oka	Singh 2012 (NCT00782717)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,13 (0,01; 1,30)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-	NIE
Nadciśnienie	Singh 2012 (NCT00782717)	3 (2,4)	5 (3,9)	0,60 (0,14; 2,54)	-0,02 (-0,06; 0,03)	-	NIE
Uraz	Singh 2012 (NCT00782717)	5 (4,0)	5 (3,9)	1,01 (0,28; 3,57)	0,00 (-0,05; 0,05)	-	NIE
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem							
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	Singh 2012	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
Działania niepożądane inne niż ciężkie, związane z leczeniem							
Działanie niepożądane inne niż ciężkie ogółem	Singh 2012	3 (2,4)	1 (0,8)	3,07 (0,32; 29,95)	0,02 (-0,01; 0,05)	-	NIE
Uszkodzenie nabłonka rogówki	Singh 2012	1 (0,8)	0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Punkc kowate zapalenie rogówki	Singh 2012	2 (1,6)	1 (0,8)	2,03 (0,18; 22,70)	0,01 (-0,02; 0,03)	-	NIE

* Definiowane jako nadżerki rogówki.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej bezpieczeństwa stosowania NEV względem braku NLPZ wskazują na znamienne statystyczną niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie ogółem w grupie stosującej NEV (OR=0,44, 95% CI: 0,19; 1,01, NNT=13). W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu grupach bardzo rzadko występowały ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie 3 badań eksperymentalnych: badania Miyake 2011, badania Mathys 2010 i badania Cervantes-Coste 2009, oraz jednego badania obserwacyjnego – badania Wolf 2007. Badania te przeprowadzono w szerszej populacji niż wnioskowana (chorzy na cukrzycę i bez cukrzycy). Chorzy na cukrzycę często stanowili jedynie niewielki procent populacji ogólnej.

Liczba chorych na cukrzycę, włączonych do poszczególnych badań, wynosiła:

- badanie Miyake 2011 – grupa badana: 2 (6,7%) chorych, grupa kontrolna: 3 (10,3%) chorych;
- badanie Cervantes-Coste 2009 – grupa badana: 5 (16,7%) chorych, grupa kontrolna: 7 (23,3%) chorych;
- badanie Wolf 2007 – grupa badana: 35 (16,7%) chorych, grupa kontrolna: 43 (17,9%) chorych.

W badaniu Mathys 2010 nie określono liczby chorych na cukrzycę.

W przypadku badania Miyake 2011, w którym grupa kontrolna stosowała fluorometolon niebędący komparatorem w analizie wnioskodawcy, przedstawiono wyniki tylko dla jednego ramienia (grupy badanej, u której stosowano nepafenak). Dla pozostałych badań, przedstawiono dane dla obu grup (wyjątek stanowi badanie Mathys 2010, w którym nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej).

Dodatkowo uwzględniono informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nevanac i w okresowym raporcie bezpieczeństwa (PSUR), który obejmował okres od 1.12.2011 r. do 31.05.2012 r. (dla działań niepożądanych: zaburzenia rogówki, zaburzenia widzenia, infekcje w obrębie oka, zaburzenia twardówki, krwawienie w obrębie oka, dotyczące medycznie potwierdzonych przypadków, zostały przedstawione dla dłuższego okresu obserwacji tj. od 01.12.2007 do 31.05.2012 r.).

Badanie Cervantes-Coste 2009

W badaniu Cervantes-Coste 2009 w czasie 6-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), ani toksyczności, związanej ze stosowaniem nepafenaku. Nie podano jednak informacji, czy w czasie badania występowały działania bądź zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie.

Badanie Mathys 2010

W badaniu Mathys 2010 w czasie 2 miesięcy (60 dni) nie zaobserwowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej nepafenak. W badaniu tym nie podano informacji odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej.

Badanie Wolf 2007

W badaniu Wolf 2007 w czasie 1 miesiąca (30 dni) odnotowano 1 przypadek zaburzeń w obrębie oka (wadę nabłonka rogówki) w grupie przyjmującej nepafenak, natomiast w grupie kontrolnej to zdarzenie niepożądane nie zostało zaobserwowane. W obu grupach nie zaobserwowano również żadnych znaczących komplikacji pooperacyjnych. Dla żadnego z tych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Badanie Miyake 2011

W badaniu tym nie przedstawiono wyników dla grupy kontrolnej.

Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim ani umiarkowanym nasileniu. Występujące zdarzenia określono jako łagodne, które u części chorych nie wymagały leczenia (natomiast chorzy, których poddano leczeniu, w pełni powrócili do zdrowia). W czasie trwania badania odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty (2 chorych tj. 6,7%), zmniejszone łzawienie (1 chory tj. 3,3%), alergiczne zapalenie spojówek (1 chory tj. 3,3%), nietypowe odczucie w oku (1 chory tj. 3,3%), zaparcia (1 chory tj. 3,3%).

Dane z PSUR 01.12.2007 do 31.05.2012

Na podstawie danych, przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w analizie klinicznej, z okresu obserwacji od 01.12.2007 do 31.05.2012 (pochodzących z medycznie potwierdzonych przypadków) wykazano, że najliczniej raportowane działania niepożądane dotyczące zaburzeń rogówki, zaburzeń widzenia, infekcji w obrębie oka, zaburzeń twardówki, krwawień w obrębie oka to:

- punkcikowate zapalenie rogówki (21 przypadków);
- niewyraźne widzenie (17 przypadków);
- zmniejszona ostrość wzroku (15 przypadków);
- zaburzenia rogówki (11 przypadków);
- wrzodziejące zapalenie rogówki (10 przypadków).

W czasie od 01.12.2007 do 31.05.2012 zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Analicy AOTM nie odnaleźli dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA. Poniżej zaprezentowano informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac.

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 800 pacjentów, otrzymujących produkt Nevanac, krople do oczu, u około 3% pacjentów wystąpiły reakcje niepożądane. Prowadziły one do przerwania leczenia u 0,6% pacjentów, co stanowiło odsetek mniejszy niż wśród pacjentów leczonych placebo (1,3%) w tych samych badaniach. W badaniach klinicznych, najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi, występującymi u 0,5% pacjentów, były: zapalenie rogówki, ból oka, strupki na brzegach powiek.

Pacjenci z cukrzycą

Ograniczona liczba pacjentów z cukrzycą (N = 126) została w ramach pojedynczego badania poddana leczeniu produktem Nevanac przez okres 60 dni lub dłużej, w celu zapobiegania wystąpieniu obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Około 2% spośród tych pacjentów doświadczyło działań niepożądanych, a działania te w przypadku 0,8% pacjentów doprowadziły do przerwania leczenia, co stanowi odsetek taki sam jak w przypadku placebo (0,8%).

Reakcje niepożądane wymienione poniżej, zostały sklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, reakcje niepożądane wymieniono, rozpoczynając od działań najpoważniejszych. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i z doniesień zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 14. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych produktu leczniczego Nevanac

Populacja ogólna	
Klasyfikacja układów i narządów	Reakcje niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: ból głowy Częstość nieznana: zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często: zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, wysięk do naczyniówki, złogi w rogówce, ból oka, światłowstręt, dyskomfort w okolicy oczu, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, wydzielina z oka, alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, uczucie obecności ciała obcego w oczach, strupki na brzegach powiek, zwiększone łzawienie, przekrwienie spojówek Częstość nieznana: zaburzenie gojenia (rogówki), wady nabłonka rogówki, zmętnienie rogówki, zbliznowacenie rogówki, pogorszona ostrość widzenia, podrażnienie oczu, obrzęk oczu
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: skóra wiotka (<i>dermatochalasis</i>)
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana: wzrost ciśnienia krwi
Pacjenci z cukrzycą	
Klasyfikacja układów i narządów	Reakcje niepożądane
Zaburzenia oka	Często: punktowe zapalenie rogówki Niezbyt często: uszkodzenia nabłonka rogówki

Źródło: ChPL Nevanac

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej dla leku Nevanac (nepafenak) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania się z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

Do analizy włączono 8 publikacji: 2 publikacje badania Singh 2012, po 1 publikacji dla badań: Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011, a także ChPL Nevanac i PSUR dostarczony przez wnioskodawcę.

Eksperymentalne badania Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011 (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania Cervantes-Coste 2009) włączono do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania Mathys 2010 oraz Miyake 2011 były badaniami randomizowanymi, natomiast badanie Wolf 2007 było badaniem obserwacyjnym.

Badanie Singh 2012 wraz z publikacją NCT0078271 i badanie Cervantes-Coste 2009 porównywało skuteczność NEV vs brak NLPZ.

Pozostałe odnalezione badania tj. badanie Wolf 2007 porównywało NEV + prednizolon vs prednizolon; badanie Mathys 2010 porównywało zastosowanie NEV + moksyflokscynę + prednizolon vs moksyflokscyna + prednizolon. Z badania Miyake 2011 wykorzystano tylko dane z ramienia, w którym pacjenci otrzymywali NEV.

Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego z aktywnym komparatorem jakim jest diklofenak.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brak NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami na korzyść NEV w zakresie:

- wystąpienia obrzęku plamki definiowanego jako co najmniej 30% zwiększenie się centralnej części plamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem ocena po 30, 60 i 90 dniach – odpowiednio OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) NNT=17; OR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48) NNT=8, OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,50) NNT=8;
- wystąpienia obrzęku plamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości plamki, ocena po 90 dniach:
 - populacja ogólna: OR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,69) NNT=7;
 - dorośli: OR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58) NNT=7; osoby starsze OR=0,24 (95% CI: 0,08; 0,78) NNT=8;
 - kobiety: OR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) NNT=10; mężczyźni OR=0,13 (95% CI: 0,04; 0,49) NNT=5;
 - grupa etniczna inna niż Latynosi: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) NNT=7;
 - umiarkowana NPDR: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,56) NNT=8;
- grubości centralnej części plamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$, ocena po 60 dniach: OR=2,82 (95% CI: 1,59; 4,99) NNT=5 i 90 dniach OR=2,21 (95% CI: 1,21; 4,03) NNT=7;
- zmniejszenia grubości centralnej części plamki po 7 dniach: MD=-9,20 (95% CI: -15,53; -2,87), po 14 dniach MD=-15,70 (95% CI: -23,19; -8,21), po 30 dniach MD=-22,30 (95% CI: -32,23; -12,37), po 60 dniach MD=-27,10 (95% CI: -37,69; -16,51), po 90 dniach MD=-26,40 (95% CI: -37,18; -15,62);
- maksymalnej zmiany grubości centralnej części plamki [μm] do 90 dni: MD=-21,90 (95% CI: -31,11; -12,69);
- zmniejszenia całkowitej objętości plamki [mm^3] po 14 dniach: MD=-0,21 (95% CI: -0,41; -0,01);
- procentowej zmiany objętości plamki po 14 dniach: MD=-2,10 (95% CI: -3,30; -0,90); po 30 dniach MD=-3,30 (95% CI: -4,81; -1,79), po 60 dniach MD=-4,20 (95% CI: -5,76; -2,64), po 90 dniach MD=-3,60 (95% CI: -5,30; -1,90);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 30 dniach: OR=0,14, 95% CI: 0,04; 0,50, NNT=9; 60 dniach OR=0,16, 95% CI: 0,05; 0,58, NNT=10; 90 dniach (wynik skorygowany) OR=0,20, 95% CI: 0,06; 0,71, NNT=10;
- ostrości wzroku - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter - OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01, NNT=7;
- najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 14 dniach: MD=2,70 (95% CI: 0,98; 4,42), po 30 dniach 2,30 (95% CI: 0,77; 3,83), po 60 dniach MD=2,10 (95% CI: 0,30; 3,90).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi NEV i grupą nie otrzymujących NLPZ odnośnie takich punktów końcowych jak:

- istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku (punkt końcowy nie wystąpił w żadnej z grup);
- wystąpienie obrzęku plamki – ocena po 90 dniach w:
 - grupie Latynosów: OR=0,27 (95% CI: 0,05; 1,39);
 - w grupie łagodnej NPDR: OR=0,22 (95% CI: 0,02; 2,07); ciężkiej NPDR: OR=0,30 (95% CI: 0,03; 3,45);
- całkowita objętości plamki [mm^3] po 42 dniach: MD=-0,20 (95% CI: -0,50; 0,11);
- procentowa zmiana objętości plamki po 7 dniach: MD=-0,50 (95% CI: -1,53; 0,53);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 90 dniach (wynik nie skorygowany): OR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,19);
- ostrość wzroku - poprawa wyniku o 10-14 liter: OR=0,64 (95% CI: 0,34; 1,23);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter): OR=0,76 (95% CI: 0,38; 1,55);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter): OR=0,93 (95% CI: 0,45; 1,89);

- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o 5-9 liter: OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,67);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter: OR=0,49 (95% CI: 0,04; 5,50);
- najlepsza skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 7 dniach: MD=0,80 (95% CI: -1,05; 2,65) i po 90 dniach MD=1,90 (95% CI: -1,10; 3,90);
- bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach: MD=1,20 (95% CI: -0,75; 3,15).

Bezpieczeństwo stosowania NEV w zapobieganiu obrzękowi plamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono na podstawie badania Singh 2012 (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji NCT00782717.

Wyniki analizy wykazały znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie stosującej NEV (OR=0,44, 95% CI: 0,19; 1,01, NNT=13). W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu grupach bardzo rzadko występowały ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Do **uzupełniającej oceny bezpieczeństwa** włączono badania przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów (zarówno chorzy na cukrzycę jak i zdrowi): Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011. W badaniach tych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), w tym toksyczności nepafenaku. W czasie trwania obserwacji odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty, zmniejszone łzawienie, alergiczne zapalenie spojówek, nietypowe odczucie w oku, wada nabłonka rogówki oraz zaparcia.

Na podstawie raportu **PSUR** z okresu od 01.12.2007 do 31.05.2012 określono, że po zastosowaniu NEV zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodzące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

Zgodnie z informacją zawartą w **ChPL** najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi, występującymi u 0,5% pacjentów, były: zapalenie rogówki, ból oka, strupki na brzegach powiek.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych w bazie medycznej Medline oraz wyszukiwarce Google. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny Jackson 2012. Opis abstraktu znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 15. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Jackson 2012 Abstrakt <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Szkocja	Porównanie nepafenaku w skojarzeniu z prednizolonem względem prednizolonu w monoterapii (porównanie nepafenaku względem braku NLPZ).	Model CUA przygotowany w programie Excel z 90-dniowym horyzontem czasowym. Dane dotyczące skuteczności pochodziły z badania C-07-43. Uwzględniono koszty leku, koszty opieki ambulatoryjnej, w tym wizyty lekarskiej. Koszty były związane jedynie z pacjentami ze zdiagnozowanym obrzękiem. Użyteczności dostosowano za pomocą algorytmu z użyciem metody TTO.	Wyniki: ICER wyniósł 6 552 GBP/QALYG w scenariuszu podstawowym. Wnioski: Nepafenak jest wysoce kosztowo-efektywny w porównaniu do prednizolonu z towarzyszącym niskim wpływem na budżet (oszacowanym rocznie na maksymalnie 110 500 GBP). Z tych względów powinien być uważany za preferowaną terapię we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu Nevanac (nepafenak) we wskazaniu zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

Technika analityczna

Zestawienie kosztów i konsekwencji (CCA).

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Nepafenak vs brak NLPZ.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy stwierdzono, iż 6-miesięczny horyzont czasowy będzie wystarczający do oceny opłacalności stosowania terapii nepafenakiem względem braku NLPZ we wnioskowanym wskazaniu.

Dyskontowanie

W analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów z uwagi na przyjęty horyzont czasowy poniżej 1 roku.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące oceniane technologie, tj. koszty nepafenaku oraz koszty leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą. Przyjęto, iż koszty diagnostyki i monitorowania wystąpienia obrzęku są kosztem nieróżniącym porównywane technologie. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych (przyjęto, iż jest to koszt nieróżniący).

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskodawca zaznaczył, iż dawkowanie nepafenaku określone w badaniu klinicznym Singh 2012 różni się od dawkowania określonego w ChPL. W analizie podstawowej przyjęto długość okresu przyjmowania leku wynoszącą 90 dni na podstawie badania Singh 2012, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto 60 dniowy okres przyjmowania leku na podstawie ChPL.

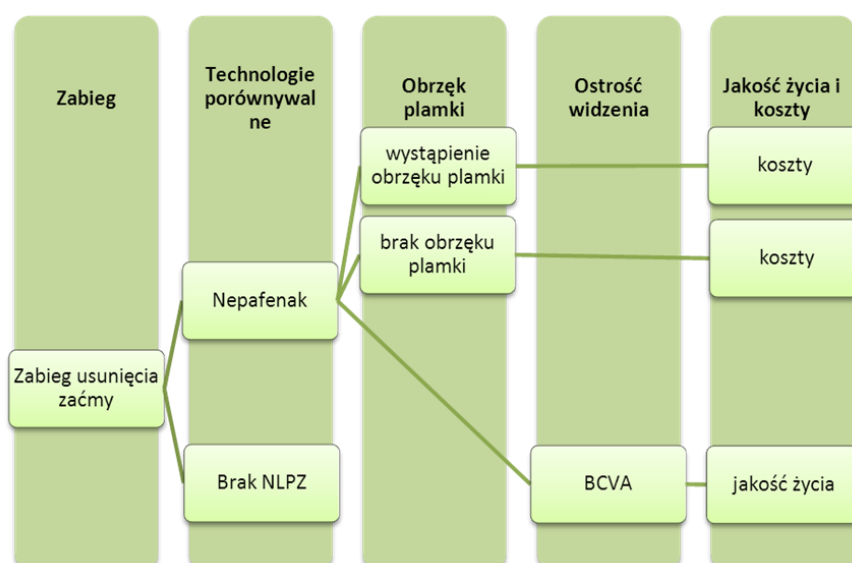
Założono, iż w obrębie półrocznego horyzontu analizy, terapia nepafenakiem będzie trwała 90 dni. Po tym czasie zanikają koszty przyjmowania nepafenaku oraz efekty zdrowotne związane ze zmniejszaniem ryzyka występowania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Koszty leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po chirurgicznym usunięciu zaćmy u chorych z cukrzycą oszacowano w oparciu o ceny trzech NLPZ stosowanych w formie kropli: diklofenak, bromfenak, i indometacyna. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla tych leków stwierdzono, iż żaden z nich nie ma wskazania do leczenia obrzęku płamki. W związku z tym konieczne było przyjęcie założenia, iż leki te będą stosowane poza wskazaniem, a zatem całkowity koszt będzie ponoszony przez świadczeniobiorcę. Średni miesięczny koszt przyjmowania leków związanych z obrzękiem płamki obliczono jako średnią ważoną cenę z cen poszczególnych leków. Jako wagi przyjęto sprzedaż wyrażoną w DDD. Na podstawie publikacji Henderson 2007 jako długość terapii NLPZ w modelu przyjęto 72 dni. Na podstawie Singh 2012 przyjęto także, iż dla grupy stosującej nepafenak odsetek chorych z cukrzycą, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki wynosi 0,032, z kolei dla grupy kontrolnej kształtuje się na poziomie 0,167. Założono, że całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy u chorych stosujących i niestosujących nepafenak będzie równy iloczynowi średniego kosztu przyjmowania leków oraz odsetka chorych z cukrzycą, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki.

Model

W analizie wykorzystano model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny dostosowany do warunków polskich. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy (źródło AE wnioskodawcy)



W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań do oceny jakości życia nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Parametr ten wyznaczono w oparciu o metodę przedstawioną w modelu wnioskodawcy. Metoda opiera się na parametrach regresji liniowej wyznaczonych w badaniu Czoski-Murray 2009, pozwalających oszacować użyteczność (w zakresie 0-1) w zależności od ostrości wzroku określonej na skali logMAR. Wartość logMAR obliczono na podstawie liczby liter, jaką byli w stanie odczytać pacjenci z tablic ETDRS w badaniu Singh 2012 przed operacją usunięcia zaćmy i w 90 dniu po operacji. Średnią użyteczność chorych w 90 dniu oszacowano jako średnią ważoną, przy czym wagami były liczebności grup pacjentów w zależności od zmiany w liczbie czytanych liter. Dzięki wyznaczeniu użyteczności pacjentów przyjmujących Nevanac i niestosujących NLPZ możliwe było obliczenie QALYG. Wnioskodawca przyjął ponadto, że efekt zdrowotny w ciągu całego okresu terapii stanowi 81% efektu z dnia 90. Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy wartość tę obliczono na podstawie badania Singh 2012.

Tabela 16. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Ryzyko wystąpienia obrzęku plamki u chorych na cukrzycę, którzy po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy stosowali nepafenak względem tych, którzy go niestosowali		0,19	Singh 2012
Odsetek chorych na cukrzycę, u których w przypadku braku leczenia zapobiegającego NLPZ po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpi obrzęk plamki		0,167	Singh 2012
Cena nepafenaku za 1 mg leku (wariant bez RSS)	p. wspólna		Dane podmiotu odpowiedzialnego
	p. płatnika publicznego		Dane podmiotu odpowiedzialnego
Cena nepafenaku za 1 mg leku (wariant z RSS)	p. wspólna		Dane podmiotu odpowiedzialnego
	p. płatnika publicznego		Dane podmiotu odpowiedzialnego
Dobowa dawka nepafenaku	przed operacją	0,15 mg	ChPL
	w dniu operacji	0,2 mg	ChPL
	po operacji	0,15 mg	ChPL
Horyzont czasowy analizy		180 dni	założenia wnioskodawcy
Koszty leku Nevanac (w horyzoncie analizy)			

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt nepafenaku w perspektywie płatnika publicznego bez RSS		Dane podmiotu odpowiedzialnego, Singh 2012, CHPL
Koszt nepafenaku w perspektywie wspólnej bez RSS		Dane podmiotu odpowiedzialnego, Singh 2012, CHPL
Koszt nepafenaku w perspektywie płatnika publicznego z RSS		Dane podmiotu odpowiedzialnego, Singh 2012, CHPL
Koszt nepafenaku w perspektywie wspólnej z RSS		Dane podmiotu odpowiedzialnego, Singh 2012, CHPL
Całkowity koszt leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po chirurgicznym usunięciu zaćmy u chorych z cukrzycą (w horyzoncie analizy)		
Średni koszt leczenia NLPZ	35,64 zł	Dane z aptek internetowych, Henderson 2007
Całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy (PLN) – p. wspólna (stosowanie leku Nevanac/brak NLPZ)		Dane z aptek internetowych, Henderson 2007, APD
Całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy (PLN) – p. NFZ (stosowanie leku Nevanac/brak NLPZ)		Dane z aptek internetowych, Henderson 2007, APD
BVCA (best corrected visual acuity) - najlepsza skorygowana ostrość wzroku		
BCVA (wyrażona za pomocą logMAR) przed operacją	0,65	Singh 2012
BCVA (wyrażona za pomocą logMAR) w 90 dniu badania	nepafenak	Singh 2012
	brak NLPZ	Singh 2012
QALY		
Nepafenak	0,137	obliczenia wnioskodawcy
Brak NLPZ	0,134	obliczenia wnioskodawcy

Walidacja modelu

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów. Walidacja polegała na wprowadzaniu każdej zmiennej do modelu i analizie pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów.

Walidacja konwergencji polegała na porównaniu metodyki analizy wnioskodawcy z metodyką analizy opisaną w abstrakcie konferencyjnym Jackson 2012.

Analiza wrażliwości

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla następujących parametrów:

- długość terapii nepafenakiem (60 dni - na podstawie ChPL),
- odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a u których wystąpił obrzęk płamki (0,22 – na podstawie badania Kim 2007),
- miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki (wyznaczono minimalną oraz maksymalną cenę leczenia w miesiącu - odpowiednio 14,58 zł i 15,11 zł),
- marża hurtowa (wyznaczona w oparciu o wysokość marży hurtowej na 2014 rok – 5%),

- współczynnik kierunkowy w równaniu regresji z badania Czoski-Murray 2009 (na podstawie CI; min -0,45; max -0,27),
- wyraz wolny w równaniu regresji z badania Czoski-Murray 2009 (na podstawie CI; min 0,75; max 0,90).

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono następujące ograniczenia wpływające na niepewność oszacowanych wyników:

- analiza została oparta wyłącznie na badaniach kontrolowanych porównujących nepafenak z brakiem NLPZ. Nie odnaleziono wiarygodnych badań z grupą kontrolną, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku względem aktywnego komparatora diklofenaku. W związku z powyższym, wnioskowanie na temat odniesienia wyników dotyczących efektywności klinicznej nepafenaku do aktualnej praktyki klinicznej jest utrudnione.
- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych na cukrzycę z obrzękiem płamki nie odnaleziono żadnych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do badania. W związku z tym jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu wyznaczono w oparciu o metodę wykorzystaną w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę. Metoda ta bazowała na badaniu Czoski-Murray 2009, w którym wyznaczono równanie regresji liniowej oceniającej zależność pomiędzy jakością życia chorych na ARDM a najlepszą skorygowaną ostrością wzroku wyrażoną za pomocą logMAR. Mimo uzasadnienia zastosowania tej metody w szacowaniu jakości życia chorych na cukrzycę, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki, wciąż jest to metoda obciążona niepewnością.
- w analizie wnioskodawcy przyjęto, że chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy będą przyjmowali nepafenak przez kolejnych 90 dni (licząc od dnia wykonania zabiegu). Wartość tę przyjęto zgodnie z danymi z badania Singh 2012, na podstawie których szacowano efekt zdrowotny. Jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac wskazuje, że zalecana długość terapii w przypadku nepafenaku wynosi 60 dni, nie ma jednak dowodów naukowych dotyczących efektów zdrowotnych stosowania nepafenaku w horyzoncie 60-dniowym. Dlatego pomimo iż wnioskowanie na podstawie tego wyniku obciążone jest niepewnością, to należy podkreślić, że jest ono oparte na najlepszych, spośród dostępnych, dowodach naukowych (ang. *best available evidence*).
- w przypadku oszacowania kosztów różniących oceniane technologie medyczne konieczne było wyznaczenie kosztu leczenia obrzęku płamki. Na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy stwierdzono, że nie ma jasnych wytycznych dotyczących stosowanej metody leczenia. Wskazuje się jednak, że chorzy przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne. W Polsce dostępnych jest pięć niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci kropli do oczu: diklofenak, bromfenak, ketorolak, pranoprofen oraz indometacyna, ale według danych sprzedażowych IMS Health Polska otrzymanych przez wnioskodawcę, stosowane są tylko cztery spośród nich: diklofenak, bromfenak, ketorolak oraz indometacyna. Trzeba jednak dodać, iż sprzedaż ketorolaku jest znikoma, w związku z tym lek ten został pominięty w dalszych obliczeniach. W przypadku pozostałych trzech stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych żaden nie ma wskazania do leczenia obrzęku płamki. Z tego względu przyjęto, że leki te będą stosowane poza wskazaniem, a zatem całkowity koszt będzie ponoszony przez świadczeniobiorcę. Cenę poszczególnych leków wyznaczono w oparciu o dane aptek internetowych, z kolei dobową dawką leku (DDD - ang. *defined daily dose*) - w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla poszczególnych preparatów. Następnie oszacowano DDD w opakowaniu oraz sprzedaż w DDD. Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki obliczono jako średnią ważoną cenę z cen poszczególnych leków. Jako wagi przyjęto sprzedaż w DDD. Oszacowanie to jest obciążone niepewnością. Dodatkowo, należy podkreślić, że sprzedaż w DDD została obliczona w oparciu o dane sprzedażowe ogółem, tzn. bez rozróżnienia na konkretne wskazania (z uwagi na brak możliwości określenia, jaka część sprzedaży dotyczyła analizowanego wskazania). Mimo wszystko stwierdzono, że wyznaczone wartości odzwierciedlały najbardziej prawdopodobny scenariusz, tzn. leki najdroższe miały najmniejszą sprzedaż, a leki najtańsze – największą.
- ponadto, założono, że leczenie obrzęku płamki rozpocznie się dopiero w drugim miesiącu analizy, w momencie, gdy obrzęk zostanie zdiagnozowany. Na podstawie publikacji Henderson 2007, wykorzystanej w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, przyjęto, że koszt leczenia zdiagnozowanego obrzęku będzie występował po miesiącu od wykonania zabiegu chirurgicznego

usunięcia zaćmy i będzie obecny przez kolejne 72 dni. Leczenie obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą przy wykorzystaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych w oparciu o przytoczone badanie trwa bowiem średnio 72 dni. Jeśli chodzi o horyzont czasowy, to przyjęto, że perspektywa półroczna jest wystarczająca, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami nepafenaku względem NLPZ. W obrębie tak określonego horyzontu terapia nepafenakiem trwa 90 dni. Po tym czasie zanikają koszty przyjmowania nepafenaku oraz efekty zdrowotne związane ze zmniejszaniem ryzyka występowania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. W odniesieniu do efektów zdrowotnych jest to podejście konserwatywne (przyjęto zanik efektów zdrowotnych ze względu na brak doniesień o utrzymywaniu się tych efektów). Dodatkowo, horyzont analizy obejmuje koszt leczenia obrzęku płamki, który ujawnia się po miesiącu od wykonania zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy i jest obecny przez kolejne 72 dni. Po tym czasie (102. dzień analizy) koszty w omawianym wskazaniu są nieróżniące.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w półrocznym horyzoncie czasowym, wystarczającym do ujawnienia wszystkich kosztów i korzyści terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono.

* Parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji).

** Nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTM przeprowadzili sprawdzenie modelu wnioskodawcy poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie wartości wejściowych parametrów oraz sprawdzenie poprawności programowania modelu. W dostarczonym modelu nie stwierdzono błędów. Analitycy AOTM zwrócili uwagę na drobne pomyłki w kopiowaniu wyników z modelu ekonomicznego w MS Excel do przedstawionej analizy ekonomicznej (np. wartości QALY w tabeli 20 czy 23), czy opisie prezentowanych danych (np. nazwy parametrów w tabeli 40). Ostateczne wyniki analizy zostały jednak zaprezentowane poprawnie.

Ponadto analitycy AOTM stwierdzili niekonsekwencję w kwalifikacji kosztów leczenia obrzęku płamki żółtej w perspektywie NFZ. Ponieważ leki stosowane w leczeniu obrzęku nie posiadają takiego wskazania rejestracyjnego, całkowity koszt leczenia ponosi pacjent. Mimo tego, wnioskodawca uwzględnił koszt leczenia obrzęku płamki przy obliczeniach z perspektywy NFZ, ale tylko przy braku leczenia zapobiegawczego. Natomiast w przypadku stosowania Nevanacu przyjęto prawidłowo, że koszt leczenia obrzęku płamki wynosi zero z perspektywy NFZ.

Na stronie 39 analizy ekonomicznej wnioskodawca stwierdza, że:

Aby ostatecznie wyznaczyć wartość QALY dla neprafenaku i braku NLPZ, niezbędne było określenie średniego wpływu, jaki każda z podanych technologii miała na obrzęk płamki w ciągu całego okresu terapii. Na podstawie badania Singh 2012 obliczono, że wpływ ten stanowi 81% efektu z dnia 90.

W publikacji Singh 2012 nie odnaleziono jednak przedstawionej informacji, ani też danych pozwalających na przeprowadzenie obliczeń. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy brak szczegółowego wyjaśnienia sposobu otrzymania wyżej wymienionej wielkości. Należy zaznaczyć, że powyższe założenie wnioskodawcy jest założeniem konserwatywnym, tj. zwiększającym otrzymaną wartość ICUR.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

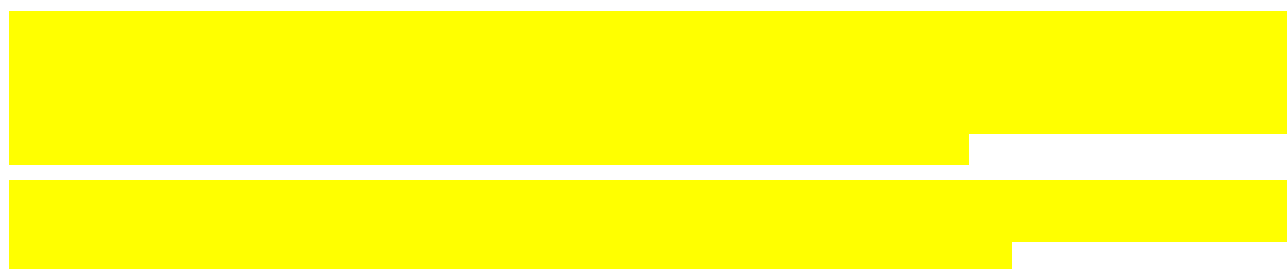


Tabela 18. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Nevanac z brakiem NLPZ w półrocznym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Nevanac	brak NLPZ
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	0,137	0,134

Tabela 19. Zestawienie kosztów dla porównania leku Nevanac z brakiem NLPZ w półrocznym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Nevanac		brak NLPZ
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	z RSS	bez RSS	
Koszt leku Nevanac [zł]	■	■	■
Koszt leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]	■		■
Koszty łączne [zł]	■	■	■
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			

zmniejszenie ryzyka obrzęku plamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

Kategoria kosztów	Nevanac		brak NLPZ
	z RSS	bez RSS	
Koszt leku Nevanac [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia obrzęku plamki żółtej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Nevanac vs brak NLPZ	
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,0025	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	z RSS	bez RSS
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
	z RSS	bez RSS
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	[redacted]	[redacted]

*

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG] z RSS/bez RSS	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] z RSS/bez RSS
Długość terapii Nevanackiem perspektywa wspólna	60 dni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Współczynnik kierunkowy z równania regresji (oszacowanie jakości życia) perspektywa NFZ	-0,2708	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*

Wnioskodawca przeprowadził również analizę probabilistyczną przypisując rozkłady prawdopodobieństwa długości terapii lekiem Nevanac, kosztowi leczenia obrzęku siatkówki żółtej oraz współczynnikowi z równania regresji, służącego do określenia jakości życia w zależności od wyniku badania wzroku.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Nevanac vs brak NLPZ	
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,0025	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	z RSS	bez RSS
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALYG]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa [zł]	[redacted]	[redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna dotyczy terapii zapobiegającej obrzękowi siatkówki żółtej, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Porównano zastosowanie leku Nevanac (nepafenak) z brakiem leczenia zapobiegawczego. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w półrocznym horyzoncie czasowym.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było określenie, jaki wpływ na system opieki zdrowotnej w Polsce będzie miała decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Nevanac.

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ na temat liczby przeprowadzonych operacji usunięcia zaćmy i szacowanego odsetka ww. operacji sfinansowanych ze środków samych pacjentów. Następnie oszacowano, że 20% operowanych pacjentów stanowią osoby ze wskazaniem określonym we wniosku, czyli chorzy na cukrzycę.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (od września 2013 do sierpnia 2015).

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto, że [redacted] w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca założył, że połowa chorych na cukrzycę po operacji zaćmy będzie przyjmować leki mające zapobiegać obrzękowi płamki żółtej. W scenariuszu istniejącym pacjenci ci przyjmują produkty lecznicze zawierające diklofenak, w scenariuszu nowym diklofenak lub Nevanac. Przyjęto, że w pierwszym roku analizy udział leku Nevanac w refundacji wyniesie 25%, w drugim 30% (spośród połowy pacjentów stosujących leczenie zapobiegawcze). Nie rozpatrywano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą leku Nevanac i produktów zawierających diklofenak. Ponadto uwzględniono koszty leczenia obrzęku płamki za pomocą bromfenaku i indometacyny. Założono, że diklofenak nie będzie stosowany w leczeniu obrzęku u pacjentów, którzy wcześniej stosowali go zapobiegawczo.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Na podstawie danych sprzedażowych przyjęto, że Nevanac jest sprzedawany w Polsce, ale nie jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, wobec braku innych informacji, założono, że czas trwania terapii diklofenakiem i nepafenakiem jest porównywalny. Wnioskodawca przyjął także, że jeśli obrzęk płamki wystąpił u pacjentów stosujących zapobiegawczo diklofenak, w leczeniu obrzęku diklofenak nie będzie stosowany.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o katalog JGP, przy czym scenariusze od minimalnego do maksymalnego skonstruowano poprzez włączanie kolejnych grup. Na podstawie publikacji Javdi 2008, przyjęto, że 20% operowanych pacjentów stanowią chorzy na cukrzycę.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęto arbitralne założenia co do udziału nepafenaku i diklofenaku w refundacji. Wnioskodawca nie przedstawił danych, na podstawie których oszacował ww. udziały.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie dotyczy – wnioskodawca zaproponował RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ na temat liczby przeprowadzonych operacji usunięcia zaćmy i szacowanego odsetka ww. operacji sfinansowanych ze środków samych pacjentów. Następnie oszacowano, że 20% operowanych pacjentów stanowią osoby ze wskazaniem określonym we wniosku, czyli chorzy na cukrzycę.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	192 845
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	38 569
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20 617
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	wrz.-gru. 2013: 0 2014: 0 sty.-sier. 2015: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	wrz.-gru. 2013: 1 615 2014: 5 181 sty.-sier. 2015: 3 903

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	wrz.-gru. 2013	2014	sty.-sier. 2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą diklofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]	■	■	■
koszty leku Nevanac [zł]	■	■	■
ŁĄCZNIE [zł]	■	■	■
Perspektywa wspólna			
Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą diklofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]	■	■	■
koszty leku Nevanac	■	■	■
ŁĄCZNIE [zł]	■	■	■

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

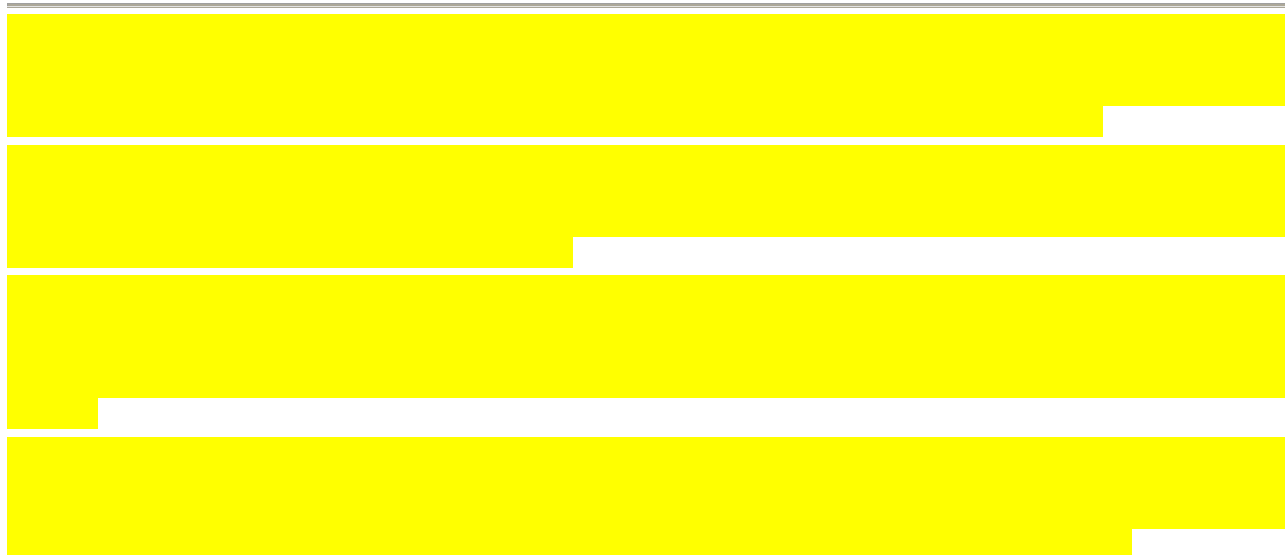
Kategoria kosztów	wrz.-gru. 2013		2014		sty.-sier. 2015	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą diklofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]	■		■		■	
koszty leku Nevanac [zł]	■	■	■	■	■	■
ŁĄCZNIE [zł]	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą diklofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]	■		■		■	
koszty leku Nevanac [zł]	■	■	■	■	■	■
ŁĄCZNIE [zł]	■	■	■	■	■	■

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	wrz.-gru. 2013		2014		sty.-sier. 2015	
		z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
	ŁĄCZNIE [zł]						
	Perspektywa wspólna						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
ŁĄCZNIE [zł]							

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	wrz.-gru. 2013		2014		sty.-sier. 2015	
		z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
	ŁĄCZNIE [zł]						
	Perspektywa wspólna						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
ŁĄCZNIE [zł]							
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
	ŁĄCZNIE [zł]						
	Perspektywa wspólna						
	Koszty zapobiegania obrzękowi płamki za pomocą d klofenaku oraz koszty leczenia obrzęku płamki żółtej [zł]						
	koszty Nevanacu [zł]						
ŁĄCZNIE [zł]							



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania przedstawiono w tabeli Tabela 4, rozdział 3.1. *Alternatywne technologie medyczne*.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej. Wszystkie z nich odnosiły się pozytywnie do finansowania nepafenaku w profilaktyce obrzęku płamki żółtej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2013 Francja	Nepafenak (Nevanac) stosowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę	<u>Zalecenia:</u> finansowanie ze środków publicznych <u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na rzeczywiste korzyści wynikające ze stosowania leku Nevanac w analizowanym wskazaniu, wysoki stosunek efektów do działań niepożądanych, a także brak udokumentowanej alternatywy leczenia, komisja rekomenduje włączenie leku na listę leków refundowanych National Health Insurance oraz umieszczenie na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w analizowanym wskazaniu. Rekomendowany poziom refundacji: 65%
AWMSG 2013 Wielka Brytania (Walia)	Nepafenak (Nevanac) stosowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę	<u>Zalecenia:</u> finansowanie ze środków publicznych <u>Uzasadnienie:</u> Badania wykazały, że nepafenak (Nevanac) podany w terapii z prednizolonem okazał się skuteczniejszy w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę niż monoterapia prednizolonem. Zaleca się wpisanie leku Nevanac na listę NHS Wales.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2012 Wielka Brytania (Szkocja)	Nepafenak (Nevanac) stosowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę	<u>Zalecenia:</u> finansowanie ze środków publicznych <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu pacjentów chorych na cukrzycę poddanych operacji zaćmy krople do oczu zawierające nepafenac znacząco zmniejszyły częstość występowania obrzęku płamki żółtej w związku z czym zaleca się wpisanie leku na listę NHS Scotland.

HAS – Haute Autorité de Santé

SMC – Scottish Medicines Consortium

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów będących wytycznymi dla terapii stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 r w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego (w tym chorzy z cukrzycą) zalecają podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego, a NLPZ-ty i miejscowo podawane kortykosteroidy wymieniają jako podstawową terapię przeciwzapalną pooperacyjną. Zagraniczne rekomendacje także podają niesteroidowe leki przeciwzapalne jako standard terapii w analizowanym schorzeniu. Tylko w jednej z odnalezionych rekomendacji (WOI 2005) wymieniano nepafenak jako przykład niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nepafenaku ze środków publicznych. Żadne z podanych źródeł nie wymienia zastrzeżeń ani ograniczeń dotyczących refundacji.

Tabela 31. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące nepafenaku we wnioskowanym wskazaniu – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTO 2012				Rekomendowane stosowanie miejscowo leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych ogółem. (Brak wyszczególnienia wskazania: zmniejszenie ryzyka obrzęku płamki żółtej).
	Stany Zjednoczone	AAO 2011				Rekomendowane stosowanie miejscowo leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych ogółem.
	Wielka Brytania	RCOPHTH 2010				Rekomendowane stosowanie miejscowo leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych ogółem.
	Stany Zjednoczone	WOI 2005	+			Nepafenak przewyższa skutecznością niesteroidowe leki przeciwzapalne starej generacji zarówno pod względem specyficzności jak i bezpieczeństwa
	Stany Zjednoczone	AOA 2004				Rekomendowane stosowanie miejscowo leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych ogółem.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2013	+			Rekomendowany poziom refundacji: 65%.
	Wielka Brytania /Walia	AWSG 2013	+			Brak uwag.
	Wielka Brytania /Szkocja	SMC 2012	+			Brak uwag.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


[redacted]

[redacted]

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

10. Opinie ekspertów

Tabela 33. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Nevanac we wskazaniu zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Nevanac jest skutecznym lekiem w zapobieganiu wystąpienia torbielowatego obrzęku plamki po operacji u chorych z cukrzycą, dzięki czemu zmniejsza się liczba osób wymagających leczenia i jednocześnie pozwala na uzyskanie dobrej ostrości wzroku, co wpływa na poprawę jakości życia chorych. Jest bezpieczny w stosowaniu – cechuje go niewielka liczba zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Nevanac jest lekiem posiadającym dopuszczenie do stosowania w profilaktyce obrzęku plamki u chorych z cukrzycą po usunięciu zaćmy.</p>	<p>Nie znajduję danych dla których lek ten nie powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>	<p>Torbielowaty obrzęk plamki jest dość częstym powikłaniem usunięcia zaćmy w szczególności u chorych z cukrzycą powodując zniweczenie wyniku operacji przez znaczne pogorszenie ostrości widzenia. Wystąpienie obrzęku plamki wiąże się z koniecznością długotrwałego, kosztownego leczenia bez pewności uzyskania dobrego efektu klinicznego.</p> <p>Profilaktyczne zastosowanie Nevanacu skutecznie zapobiega wystąpieniu obrzęku plamki, co pozwala na uzyskanie wymiernych korzyści związanych z brakiem konieczności leczenia obrzęku plamki w momencie jego wystąpienia, a ponadto pozwala na szybką rehabilitację chorego i wcześniejszy powrót do pracy.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, EAN 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą** w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [redacted] został przekazany do AOTM pismem z dnia 29 lipca 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19082-2/KWA/13 (data wpłynięcia do AOTM 31 lipca 2013 r.), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowana technologia tj. Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą nie stanowiła jeszcze przedmiotu prac Agencji.

Problem zdrowotny

Torbielowaty obrzęk płamki (ang. *cystoid macular edema*, CME) jest chorobą mogącą rozwinąć się po zabiegu usunięcia zaćmy. Obrzęk płamki, powiększając się, zaburza połączenia komórek nerwowych kontrolujących ostrość i czystość środkowego pola widzenia. W następstwie znaczna ilość wrażeń wzrokowych nie jest wysyłana do mózgu, co objawia się narastającą utratą ostrości wzroku.

Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy szacuje się, że maksymalna wielkość populacji docelowej (chorzy na cukrzycę poddani operacji usunięcia zaćmy) może wynosić około 37 800 pacjentów rocznie.

W leczeniu i zapobieganiu obrzękowi płamki stosowane są synergicznie działające miejscowe sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), niezależnie od ich rodzaju, są skuteczne w profilaktyce zarówno angiograficznego jak i klinicznie istotnego CME. Wskazuje się, że sterydy znajdują zastosowanie w leczeniu obrzęku płamki w sytuacji, gdy pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, objawy nie ustępują lub nawracają. W skrajnych przypadkach przewlekłego obrzęku płamki stosuje się zabieg witrektomii.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię wnioskodawca wskazał produkty lecznicze zawierające diklofenak.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej dla leku Nevanac (nepafenak) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania się z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

Do analizy włączono 8 publikacji: 2 publikacje badania Singh 2012, po 1 publikacji dla badań: Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011, a także ChPL Nevanac i PSUR dostarczony przez wnioskodawcę.

Eksperymentalne badania Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011 (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania Cervantes-Coste 2009) włączono do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania Mathys 2010 oraz Miyake 2011 były badaniami randomizowanymi, natomiast badanie Wolf 2007 było badaniem obserwacyjnym.

Badanie Singh 2012 wraz z publikacją NCT0078271 i badanie Cervantes-Coste 2009 porównywało skuteczność NEV vs brak NLPZ.

Pozostałe odnalezione badania tj. badanie Wolf 2007 porównywało NEV + prednizolon vs prednizolon; badanie Mathys 2010 porównywało zastosowanie NEV + moksyflokscynę + prednizolon vs moksyflokscyna + prednizolon. Z badania Miyake 2011 wykorzystano tylko dane z ramienia, w którym pacjenci otrzymywali NEV.

Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego z aktywnym komparatorem jakim jest diklofenak.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brak NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami na korzyść NEV w zakresie:

- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego jako co najmniej 30% zwiększenie się centralnej części płamki w badaniu OCT w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem ocena po 30, 60 i 90 dniach – odpowiednio OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) NNT=17; OR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48) NNT=8, OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,50) NNT=8;
- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki, ocena po 90 dniach:
 - populacja ogólna: OR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,69) NNT=7;
 - dorośli: OR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58) NNT=7; osoby starsze OR=0,24 (95% CI: 0,08; 0,78) NNT=8;
 - kobiety: OR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) NNT=10; mężczyźni OR=0,13 (95% CI: 0,04; 0,49) NNT=5;
 - grupa etniczna inna niż Latynosi: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) NNT=7;
 - umiarkowana NPDR: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,56) NNT=8;
- grubości centralnej części płamki mieszcząca się w granicy $\pm 10\%$, ocena po 60 dniach: OR=2,82 (95% CI: 1,59; 4,99) NNT=5 i 90 dniach OR=2,21 (95% CI: 1,21; 4,03) NNT=7;
- zmniejszenia grubości centralnej części płamki po 7 dniach: MD=-9,20 (95% CI: -15,53; -2,87), po 14 dniach MD=-15,70 (95% CI: -23,19; -8,21), po 30 dniach MD=-22,30 (95% CI: -32,23; -12,37), po 60 dniach MD=-27,10 (95% CI: -37,69; -16,51), po 90 dniach MD=-26,40 (95% CI: -37,18; -15,62);
- maksymalnej zmiany grubości centralnej części płamki [μm] do 90 dni: MD=-21,90 (95% CI: -31,11; -12,69);
- zmniejszenia całkowitej objętości płamki [mm^3] po 14 dniach: MD=-0,21 (95% CI: -0,41; -0,01);
- procentowej zmiany objętości płamki po 14 dniach: MD=-2,10 (95% CI: -3,30; -0,90); po 30 dniach MD=-3,30 (95% CI: -4,81; -1,79), po 60 dniach MD=-4,20 (95% CI: -5,76; -2,64), po 90 dniach MD=-3,60 (95% CI: -5,30; -1,90);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 30 dniach: OR=0,14, 95% CI: 0,04; 0,50, NNT=9; 60 dniach OR=0,16, 95% CI: 0,05; 0,58, NNT=10; 90 dniach (wynik skorygowany) OR=0,20, 95% CI: 0,06; 0,71, NNT=10;
- ostrości wzroku - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter - OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01, NNT=7;
- najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 14 dniach: MD=2,70 (95% CI: 0,98; 4,42), po 30 dniach 2,30 (95% CI: 0,77; 3,83), po 60 dniach MD=2,10 (95% CI: 0,30; 3,90).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi NEV i grupą nie otrzymujących NLPZ odnośnie takich punktów końcowych jak:

- istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku (punkt końcowy nie wystąpił w żadnej z grup);
- wystąpienie obrzęku płamki – ocena po 90 dniach w:
 - grupie Latynosów: OR=0,27 (95% CI: 0,05; 1,39);
 - w grupie łagodnej NPDR: OR=0,22 (95% CI: 0,02; 2,07); ciężkiej NPDR: OR=0,30 (95% CI: 0,03; 3,45);

- całkowita objętości plamki [mm^3] po 42 dniach: MD=-0,20 (95% CI: -0,50; 0,11);
- procentowa zmiana objętości plamki po 7 dniach: MD=-0,50 (95% CI: -1,53; 0,53);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 90 dniach (wynik nie skorygowany): OR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,19);
- ostrość wzroku - poprawa wyniku o 10-14 liter: OR=0,64 (95% CI: 0,34; 1,23);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter): OR=0,76 (95% CI: 0,38; 1,55);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter): OR=0,93 (95% CI: 0,45; 1,89);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o 5-9 liter: OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,67);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter: OR=0,49 (95% CI: 0,04; 5,50);
- najlepsza skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 7 dniach: MD=0,80 (95% CI: -1,05; 2,65) i po 90 dniach MD=1,90 (95% CI: -1,10; 3,90);
- bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach: MD=1,20 (95% CI: -0,75; 3,15).

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania NEV w zapobieganiu obrzękowi plamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono na podstawie badania Singh 2012 (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji NCT00782717.

Wyniki analizy wykazały znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie stosującej NEV (OR=0,44, 95% CI: 0,19; 1,01, NNT=13). W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu grupach bardzo rzadko występowały ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Do **uzupełniającej oceny bezpieczeństwa** włączono badania przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów (zarówno chorzy na cukrzycę jak i zdrowi): Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011. W badaniach tych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), w tym toksyczności nepafenaku. W czasie trwania obserwacji odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty, zmniejszone łzawienie, alergiczne zapalenie spojówek, nietypowe odczucie w oku, wada nabłonka rogówki oraz zaparcia.

Na podstawie raportu **PSUR** z okresu od 01.12.2007 do 31.05.2012 określono, że po zastosowaniu NEV zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

Zgodnie z informacją zawartą w **ChPL** najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi, występującymi u 0,5% pacjentów, były: zapalenie rogówki, ból oka, strupki na brzegach powiek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna dotyczy terapii zapobiegającej obrzękowi plamki żółtej, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Porównano zastosowanie leku Nevanac (nepafenaku) z brakiem leczenia zapobiegawczego. Przeprowadzono analizę koszt-żyteczności w półrocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów będących wytycznymi dla terapii stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 r w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoperacyjnego (w tym chorzy z cukrzycą) zalecają podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego, a NLPZ-ty i miejscowo podawane kortykosteroidy wymieniają jako podstawową terapię przeciwzapalną pooperacyjną. Zagraniczne rekomendacje także podają niesteroidowe leki przeciwzapalne jako standard terapii w analizowanym schorzeniu. Tylko w jednej z odnalezionych rekomendacji (WOI 2005) wymieniano nepafenak jako przykład niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nepafenaku ze środków publicznych. Żadne z podanych źródeł nie wymienia zastrzeżeń ani ograniczeń dotyczących refundacji.

12. Źródła

- AAO 2011** *Cataract in the Adult Eye*, American Academy of Ophthalmology 2011
- AOA 2004** *Care of the Adult Patient with Cataract, Optometric Clinical Practice Guideline*, American Optometric Association 2004
- AWSG 2013** *Final Appraisal Recommendation, Advice No: 1813 – July 2013, Nepafenac (Nevanac®) 1 mg/ml eye drops, suspension*, All Wales Medicines Strategy Group 2013
- Cervantes-Coste 2009** Cervantes-Coste G., Sanchez-Castro Y.G., Orozco-Carroll M. i in. Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac, *Clinical Ophthalmology* 2009, 3 (1) (pp 219-226)
- ChPL Nevanac** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac
- Czoski-Murray 2009** Czoski-Murray C., J. Carlton et al., Valuing Condition-Specific Health States Using Simulation Contact Lenses, *Value in Health*, 12(5), ss. 793-799, 2009
- EVRS** European VitreoRetinal Society, <http://www.evrs.eu/pl/obrzek-plamki-blona-nasiatkowkowa/>
- FDA approval** FDA Label and Approval History – Nevanac, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#applist
- HAS 2013** *Transparency Committee Opinion 23 January 2013, Nevanac 1 mg/ml, eye drops, suspension*, Haute Autorité de Santé 2013
- Henderson 2007** Henderson B., J. Kim et al., Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment, *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(9), ss. 1550-8, 2007
- Jackson 2012** Jackson D., R. Fisher et al., Nepafenac For The Reduction In Risk Of Post-Operative Macular Oedema Associated With Cataract Surgery In Diabetic Patients: A Cost-Effectiveness Estimation For Scotland, *Value in Health*, 15(7), s. A570, 2012
- Kim 2007** Kim S., R. Equi et al., Analysis of Macular Edema after Cataract Surgery in patients with diabetes using Optical Coherence Tomography, *Ophthalmology*, 114(5), ss. 881-9, 2007
- Lobo 2012** Lobo C., Pseudophakic Cystoid Macular Edema, *Ophthalmologica*, 227, ss. 61-67, 2012
- Mathys 2010** Mathys K.C., K.L. Cohen, Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema, *Eye*, 24(1), ss. 90-96, 2010
- Miyake 2011** Miyake K., I. Ota, et al., Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery, *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 37(9), ss. 1581-1588, 2011
- NCT00782717** A Clinical Safety and Efficacy Comparison of NEVANAC 0.1% to Vehicle After Cataract Surgery in Diabetic Retinopathy Patients (NCT00782717), <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782717?term=nct00782717&rank=1> (data dostępu 10.01.2013 r.)
- PTO 2012** *Postępowanie okołoperacyjne w chirurgii zaćmy, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego*, Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2012
- RCOPHTH 2010** *Cataract Surgery Guidelines*, The Royal College of Ophthalmologists 2010
- Singh 2012** Singh R., L. Alpern et al., Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy, *Clinical Ophthalmology*, 6(1), ss. 1259-69, 2012
- SMC 2012** *Nepafenac 1mg/mL eye drops, suspension (Nevanac®) SMC No. (813/12)*, Scottish Medicine Consortium 2012
- Stanowisko** Stanowisko eksperckie - [REDACTED]
- WOI 2005** O'Brien T.P., Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care, *Current Medical Research and Opinion*, 21(7), ss. 1131-7, 2005
- Wolf 2007** Wolf E.J., A. Braunstein et al., Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac, *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33(9), ss. 1546-1549, 2007
- Wylęgała 2010** Wylęgała E., W. Mańkowski et al., Cukrzycowy obrzęk płamki – nowoczesna diagnostyka i leczenie, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 29(169), ss. 61-65, 2010

13. Załączniki

