



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 12.06.2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Niezaspokojone potrzeby chorych; ⊗ Efekty zdrowotne; ⊗ Kierunki analiz; ⊗ Rodzaj i jakość dowodów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis wytycznych; ⊗ Opis interwencji.

W dniu 12 czerwca 2017 roku analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana i zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.6.2017.JM.KP.PEC.3. Pierwotnie analiza została zakończona 27 września 2016 roku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny – zapalenie błony naczyniowej oka	17
3.1. Populacja docelowa	17
3.2. Definicja i klasyfikacja	19
3.3. Etiologia i patogeneza	22
3.4. Rozpoznanie	23
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne	30
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	45
4. Interwencja – adalimumab	47
4.1. Zarejestrowane wskazania	47
4.2. Działanie leku.....	48
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	48
4.4. Przeciwwskazania.....	49
4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	50

4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	58
4.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	58
4.8. Monitorowanie stosowania technologii	59
4.9. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	60
4.10. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym	60
4.11. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu ZBN	60
4.11.1. Rekomendacje zagraniczne	60
4.11.2. Rekomendacje AOTMiT	65
5. Komparatory	71
5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcyjnych).....	71
5.2. Opis komparatorów	75
5.2.1. Leki immunosupresyjne.....	75
5.2.2. Kontynuacja leczenia steroidowego	78
6. Niezaspokojone potrzeby chorych.....	83
7. Efekty zdrowotne.....	84
8. Rodzaj i jakość dowodów	85
9. Kierunki analiz	86
9.1. Analiza kliniczna.....	86
9.2. Analiza ekonomiczna	90
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	91
10. Załączniki	93

10.1. Opinia eksperta nt. aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu ZBN w Polsce	93
10.2. Projekt Programu Lekowego	96
10.3. Kwestionariusz VFQ-25.....	102
10.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	107
11. Spis tabel	108
12. Bibliografia.....	110

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> – Amerykańska Akademia Oftalmologii
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUS	ang. <i>American Uveitis Society</i> – amerykańskie towarzystwo ds. leczenia zapalenia błony naczyniowej
AWTTC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> – Centrum Terapeutyczne i Toksykologiczne w Walii, wykonujące ocenę technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CD4+	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego, charakteryzujący limfocyt T pomocniczy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DMARD	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – badania nad wczesnym leczeniem retinopatii cukrzycowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GMMM	ang. <i>Greater Manchester Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje w Wielkiej Brytanii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	infliksymab
IUSG	ang. <i>International Uveitis Study Group</i> – międzynarodowa grupa badająca zapalenie błony naczyniowej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna tomografia komputerowa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SUN	ang. <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej
SUNMCN	ang. <i>Scottish Uveitis National Managed Clinical Network</i> – szkockie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia błony naczyniowej
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VFQ	ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> – kwestionariusz funkcji wzrokowych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZBN	zapalenie błony naczyniowej

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych¹, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz HTA (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

¹¹ Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w opisie populacji docelowej, populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego (tj. populacja chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych), stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

W następstwie tego, zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ oceniana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) jest terminem zbiorczym odnoszącym się do wewnątrzgałkowego zapalenia oka. Zapalenie błony naczyniowej, z anatomicznego punktu widzenia, można podzielić na:

- ⊗ zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (tęczówka i ciało rzęskowe);
- ⊗ zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (część płaska ciała rzęskowego i ciało szkliste);
- ⊗ zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej (naczyniówka i siatkówka);
- ⊗ zapalenie całej błony naczyniowej (dotyczy wszystkich jej struktur).

Zapalenie błony naczyniowej można zaklasyfikować jako schorzenie o podłożu infekcyjnym (np. gruźlica, kiła) lub nieinfekcyjnym (np. stwardnienie rozsiane, sarkoidoza). Idiopatyczne ZBN tj. zapalenie, którego przyczyny powstania nie są znane stanowią aż 25% zapaleń błony naczyniowej.

Populacja docelowa

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Humira® (adalimumab) wskazany jest u dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony

naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® obejmuje chorych z populacji zgodnej z wskazaniem rejestracyjnym. W czasie konsultacji zapisów programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji chorych do programu oprócz populacji chorych zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Humira® wyszczególniono dodatkową populację chorych tj. chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych. Populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego, stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®, ponieważ zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych, do terapii immunosupresyjnej (II linia leczenia) kwalifikują się chorzy, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. W związku z powyższym w dalszych częściach raportu przedstawiono analizę dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Humira®. Należy jednak podkreślić, że wyniki niniejszej analizy odnoszą się do całej wnioskowanej populacji docelowej.

Szacuje się, że do terapii adalimumabem może kwalifikować się około od 254 do 516 chorych.

Aktualne postępowanie medyczne

Odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) następujących opcji terapeutycznych:

- ⊕ **kortykosteroidy** (miejscowe, w postaci iniekcji okołogałkowych lub śródgałkowych bądź jako leczenie układowe np. prednizon, triamcynolon, deksametazon) – zalecane głównie jako I linia leczenia;

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Humira® (ADA, adalimumab). Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem martwicy nowotworów oraz neutralizacji biologicznej czynności tego czynnika. Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® u dorosłych chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka wynosi początkowo 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana jest co drugi tydzień.

Komparator

W analizowanej populacji chorych wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie II linii leczenia ZBN tj. leków immunosupresyjnych (cyklosporyny, azatiopryny, mykofenolanu, metotreksatu, cyklofosfamidu i takrolimusu) lub leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, etanercept). Zasadność umiejscowienia adalimumabu w schemacie terapeutycznym jako II linii leczenia podkreślono w dokumencie *EMA 2016*, w którym wskazano że takie umiejscowienie ADA popierają wyniki badań klinicznych wskazujące na skuteczność ADA u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na kortykosteroidy oraz jako środka ograniczającego zastosowanie kortykosteroidów. Takie umiejscowienie ADA jest także spójne z profilem bezpieczeństwa leku. Żaden z leków biologicznych nie jest obecnie leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Dodatkowo (oprócz adalimumabu) żaden z nich nie posiada wskazania w analizowanej populacji chorych.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Według opinii polskiego eksperta z dziedziny okulistyki (w tym w leczeniu ZBN),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym, jako komparator dla adalimumabu w analizowanej populacji chorych wskazano:

- ⊗ kontynuacje stosowanego uprzednio leczenia steroidowego (leczenie zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce);
- ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), w ramach, którego chorzy stosują terapię immunosupresyjną (leczenie zalecane w wytycznych klinicznych).

Niezaspokojone potrzeby chorych

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej należy do grupy chorób zagrażających utratą wzroku. Szacuje się, że ZBN jest przyczyną 10-15% przypadków utraty wzroku w krajach zachodnich. Kortykosteroidy stanowią obecnie podstawę leczenia ZBN. Ich długotrwałe stosowanie jest jednak ograniczone z uwagi na występowanie miejscowych i układowych działań niepożądanych. U chorych na ZBN istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznej metody leczenia, umożliwiającej jednoczesne zmniejszenie dawki kortykosteroidów.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do: powstania nowych aktywnych zmian zapalnych, pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zwiększenia stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, zwiększenia zamglenia ciała szklistego, wystąpienia obrzęku płamki, wpływu upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na jakość życia chorego, wyciszenia choroby, produktywności i profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie kontroli stanu zapalnego) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Kierunki analiz

Analiza kliniczna będzie zawierała szczegółowe opisy metodyki przeglądu systematycznego, procesu selekcji publikacji oraz opis publikacji włączonych do analizy. W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania terapii adalimumabem względem wybranych komparatorów tj. leków immunosupresyjnych oraz kontynuacji stosowania podawanych uprzednio leków steroidowych. Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieją dwa 2 randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania – *VISUAL I* (publikacja *Jaffe 2016*) i *VISUAL II* (publikacja *Nguyen 2016*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem BSC, w ramach którego chorzy stosowali leki immunosupresyjne. Dla drugiego komparatora prawdopodobnie konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego lub wykonanie zestawienia wyników z badań jednoramiennych bądź pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów

Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych², jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz HTA (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ) 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [41] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

²² Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w opisie populacji docelowej, populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego (tj. populacja chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych), stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ oceniana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe względem, których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – zapalenie błony naczyniowej oka

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Humira® (adalimumab) wskazany jest u dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe [15].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® obejmuje chorych z populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10³ H 20.0, H 30.0)*.

W czasie konsultacji zapisów programu lekowego, w kryteriach kwalifikacji chorych do programu oprócz populacji chorych zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Humira® wyszczególniono dodatkową populację chorych tj. chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinacją leczenia steroidowego i immunosupresyjnego po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych.

Kryteria włączenia chorych do proponowanego programu są następujące (*konieczne jest łączne spełnienie kryteriów przedstawionych w punkcie a i b oraz jednego z kryteriów wskazanych w punkcie c, d i e*):

- a) wiek chorego ≥ 18 r.ż.;
- b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym zapaleniem błony naczyniowej (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej);
- c) niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce ≤ 10 mg prednizonu (lub dawce równoważnej innego leku steroidowego) lub terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kombinacji leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni. Choroba nieaktywna definiowana jako:
 - ⊗ brak aktywnej zapalnej zmiany naczyniówki lub siatkówki i/lub naczyń siatkówki;
 - ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN (ang. *Standardization of Uveitis Nomenclature* – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej);
 - ⊗ stopień przymglenia ciała szklistego oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN;
- d) konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną, u których udokumentowano co

³ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

najmniej 1 zaostrzenie choroby występujące w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidów lub stabilizacji po odstawieniu obu typów leków trwającej krócej niż 3 miesiące;

e) występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

W załączniku 10.2 przedstawiono projekt Programu lekowego „*Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa*”.

Populacja chorych wyszczególniona dodatkowo w zapisach programu lekowego, stanowi w rzeczywistości jedynie podgrupę chorych z populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Humira®, ponieważ zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych przedstawionymi szczegółowo w rozdziale 3.7.1, do terapii immunosupresyjnej (II linia leczenia) kwalifikują się jedynie chorzy, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. W związku z powyższym w dalszych częściach raportu przedstawiono analizę dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Humira®. Należy jednak podkreślić, że wyniki niniejszej analizy odnoszą się do całej wnioskowanej populacji docelowej.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (zapalenie błony naczyniowej oka) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zapalenie błony naczyniowej jest terminem zbiorczym odnoszącym się do wewnątrzgałkowego zapalenia oka [21]. ZBN dotyczy oka, jednak w 40% przypadków pełna diagnostyka wskazuje na współistnienie chorób układowych [5]. Istnieją różne klasyfikacje zapalenia błony naczyniowej oka, które rozróżniają tę jednostkę chorobową na podstawie miejsca zapalenia, przebiegu klinicznego, etiologii oraz histopatologii [26]. Obecnie obowiązująca klasyfikacja oparta jest na definicji wypracowanej przez IUSG (ang. *International Uveitis Study Group* – międzynarodowa grupa badająca zapalenie błony naczyniowej). Zgodnie z tą klasyfikacją zapalenie błony naczyniowej, z anatomicznego punktu widzenia, można podzielić na:

- ⊕ zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (tęczówka i ciało rzęskowe);

- ⊗ zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (część płaska ciała rzęskowego i ciało szkliste);
- ⊗ zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej (naczyniówka i siatkówka);
- ⊗ zapalenie całej błony naczyniowej (dotyczy wszystkich jej struktur) [33].

Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków), następnie wymienia się zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (ok. 15% przypadków) oraz zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej i/lub zapalenie całej błony naczyniowej, które stanowią około 10-15% wszystkich przypadków [33].

Ponadto, według IUSG, zapalenie błony naczyniowej można zaklasyfikować jako schorzenie o podłożu infekcyjnym (np. gruźlica, kiła) lub nieinfekcyjnym (np. stwardnienie rozsiane, sarkoidoza) [30, 33]. Idiopatyczne ZBN tj. zapalenie, którego przyczyny powstania nie są znane stanowią aż 25% zapaleń błony naczyniowej [50].

Według kryteriów SUN, zapalenie błony naczyniowej można klasyfikować w zależności od pierwotnej przyczyny choroby, a następnie zgodnie z umiejscowieniem zapalenia [25]. Klasyfikację tę przedstawiono w podrozdziale 3.3 (Tabela 6).

W tabeli poniżej przedstawiono cechy charakterystyczne dla początku choroby, czasu trwania oraz przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka [26].

Tabela 1.
Cechy charakterystyczne początku choroby, czasu trwania oraz przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka

Kategoria	Cecha	Komentarz
Początek choroby	Nagły	-
	Podstępny	-
Czas trwania	Ograniczony	≤3 mies.
	Utrzymujący się	≥3 mies.
Przebieg	Ostry	Nagły początek, ograniczony czas trwania.
	Nawracający	Powtarzające się epizody, przerywane okresami bez aktywności bez stosowania leczenia, czas trwania ≥3 mies.
	Przewlekły	Utrzymujące się, z nawrotem w czasie <3 mies. po przerwaniu leczenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Foster 2015 [26]

Grupa robocza SUN wypracowała także kryteria oceniające stopień nasilenia stanu zapalnego ciała szklanego (Tabela 2) oraz liczbę komórek w ciele szklanym przypadającą na każdy ze stopni stanu zapalnego (Tabela 3), a także liczbę komórek obecnych w komorze przedniej oka

obserwowanych w wiązce szczelinowej (Tabela 4) oraz nasilenie stanu zapalnego w zależności od stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (Tabela 5).

Tabela 2.
Stopnie nasilenia stanu zapalnego ciała szklistego według kryteriów SUN

Stopień	Cecha
0	Stan zapalny nieobecny
0,5+	Śladowa obecność stanu zapalnego
1+	Łagodne zatarcie granic tarczy nerwu wzrokowego oraz naczyń siatkówki
2+	Widoczny nerw wzrokowy, granice tarczy nerwu wzrokowego znacznie zatarte
3+	Tarcza nerwu wzrokowego niewidoczna
4+	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie Foster 2015 [26]

Tabela 3.
Liczba komórek w ciele szklistym w zależności od stopnia nasilenia stanu zapalnego według kryteriów SUN

Stopień	Liczba komórek w ciele szklistym
0	Komórki nieobecne
0,5+	1-10
1+	11-20
2+	21-30
3+	31-100
4+	>101

Źródło: opracowanie własne na podstawie Foster 2015 [26]

Tabela 4.
Stopnie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz liczba komórek obserwowanych w wiązce szczelinowej według kryteriów SUN

Stopień	Liczba komórek obserwowanych w wiązce szczelinowej
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Źródło: opracowanie własne na podstawie SUN 2005 [43]

Tabela 5.
Nasilenie stanu zapalnego w komorze przedniej oka w zależności od stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka według grupy roboczej SUN

Stopień	Nasilenie stanu zapalnego w komorze przedniej oka
0	Stan zapalny nieobecny
1+	Lekki stan zapalny
2+	Umiarkowany stan zapalny (obraz tęczówki oraz szczegóły soczewki wyraźne)
3+	Znaczący stan zapalny (obraz tęczówki oraz szczegóły soczewki rozmyte)
4+	Silny stan zapalny (obecność fibryn, zmiany cieczy wodnistej)

Źródło: opracowanie własne na podstawie SUN 2005 [43]

3.3. Etiologia i patogeneza

Jak wcześniej wspomniano, ZBN może mieć podłoże zakaźne, nieinfekcyjne lub idiopatyczne. W poniższej tabeli przedstawione zostały nieinfekcyjne i zakaźne przyczyny powstawania ZBN [46].

Tabela 6.
Przyczyny powstania zapalenia błony naczyniowej

	Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	Zakaźne zapalenie błony naczyniowej
Przedni odcinek błony naczyniowej	Zesztywniające zapalenie stawów Zespół Behçeta Nieswoiste zapalenie jelit Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) Sarkoidoza Artropatia seronegatywna Reaktywne zapalenie stawów	Wirus opryszczki zwykłej Kіła Gruźlica Wirus ospy wietrznej i półpaśca
Pośrednia część błony naczyniowej	Chłoniak Stwardnienie rozsiane Sarkoidoza	Gruźlica Borelioza Kіła
Tylny odcinek błony naczyniowej i cała błona naczyniowa	Zespół Behçeta Chłoniak Sarkoidoza Zespół Vogta-Koyanagięgo-Harady	Zakażenie cytomegalowirusem Endogenne zapalenie wewnątrzgałkowe Wirus opryszczki zwykłej Kіła Toksokaroza Toksooplazmoza Gruźlica Wirus ospy wietrznej i półpaśca

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wood 2011 [46]

Ze względu na fakt, że nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej jest chorobą autoimmunizacyjną, antygenowo specyficzną, zależną od limfocytów CD4 (ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego, charakteryzujący limfocyt T pomocniczy), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, ang.

tumor necrosis factor alfa) odgrywa kluczową rolę w ich patogenezie [45]. U chorych, u których występuje aktywna postać ZBN (część pośrednia, tylna i cała błona naczyniowa) obserwuje się mniejszy odsetek limfocytów CD4+Foxp3+ niż w przypadku osób, u których ZBN jest nieaktywne [49].

U chorych dotkniętych zapaleniem błony naczyniowej stężenie czynnika TNF-alfa jest podwyższone zarówno w płynie komórkowym, jak i w surowicy [45].

3.4. Rozpoznanie

W przypadku zapalenia pośredniej części błony naczyniowej, w celu zaobserwowania wysięku komórkowego i skupisk komórek wysięku stosuje się wziernikowanie w obrazie prostym. Błony w okolicy części płaskiej mogą zostać uwidocznione w czasie badania okulistycznego z zastosowaniem wziernikowania w obrazie odwróconym [5].

W rozpoznaniu zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej wykonuje się badanie dna oka. W badaniu tym obserwuje się obecność skupionych lub rozszanych ognisk zapalenia bądź blizn, a także mętów w komorze ciała szklanego [35].

W diagnostyce ZBN konieczne może być wykonanie badań dodatkowych, takich jak angiografia fluoresceinowa czy optyczna tomografia komputerowa plamki (OCT, ang. *optical coherence tomography*) [35].

Zapalenie błony naczyniowej często występuje w przebiegu innych chorób układowych, dlatego przy rozpoznaniu choroby przeprowadza się szczegółowy wywiad lekarski oraz wykonuje się badania pomocne w rozpoznaniu głównej przyczyny rozwoju ZBN:

- ⊕ badania laboratoryjne (w tym testy serologiczne na obecność kiły, toksoplazmozy);
- ⊕ badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (sarkoidoza);
- ⊕ rezonans magnetyczny mózgu, badanie neurologiczne i badanie na obecność ludzkiego antygeny (HLA)-DR2 (u młodszych chorych, u których występuje podejrzenie rozwoju stwardnienia rozsianego);
- ⊕ witrektomia z cytologią i cytometria przepływowa (zespół maskujący) [60, 72].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Głównymi objawami zapalenia **pośredniej części błony naczyniowej** oka są: wysięk komórkowy w cieple szklistym, wysięk i błony zapalne ponad dolnym fragmentem ciała rzęskowego oraz skupiska komórek wysięku w dolnej części przedniego ciała szklistego [5]. Początkowo objawy mogą być asymetryczne, jednak w zdecydowanej większości przypadków (80%) choroba występuje obustronnie. U chorych zwykle obserwuje się tzw. męty w cieple szklistym. Występuje pogorszenie widzenia spowodowane obecnością komórek zapalnych w cieple szklistym lub torbielowatym obrzękiem plamki. Nie stwierdza się u chorych bólu ani światłowstrętu [48].

Do objawów zapalenia **tylnej części błony naczyniowej** należą: obecność w cieple szklistym komórek zapalnych i mętów, białych puszystych ognisk na dnie i pochewek zapalnych naczyń siatkówki [5]. U chorych obserwuje się obniżenie ostrości widzenia z powodu występowania mętów. Może także dojść do odwarstwienia siatkówki oraz zapalenia nerwu wzrokowego [2].

Do głównych objawów występujących w przebiegu **zapalenia całej błony naczyniowej** należą: zaburzenia widzenia, ból oka, zamglone widzenie, nadwrażliwość na światło, męty w polu widzenia oraz zaczerwienienie oczu i ograniczenie pola widzenia [39].

Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka ZBN, szczególnie w krajach rozwiniętych, zalicza się MIZS (u dzieci poniżej 16. r.ż.). U chorych powyżej 60. r.ż. do przyczyn ZBN zalicza się m.in. sarkoidozę lub spondyloartropatię. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, 10,4% przypadków ZBN rozpoznano po raz pierwszy u chorych powyżej 60 r.ż. (z czego 1,4% przypadków stanowiło ZBN części pośredniej, 25,4% odcinka tylnego i 16,7% całej błony naczyniowej). W przypadku chorych na sarkoidozę, rasa czarna jest bardziej narażona na wystąpienie ZBN niż rasa biała. Z kolei do czynników genetycznych zalicza się obecność chorób związanych z antygenem HLA-B27⁴ [7].

⁴ ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny

Rokowanie i powikłania

Do czynników, które mogą wpływać na rokowanie chorych na ZBN należą:

- ⊗ obecność zapalenia pośredniej lub tylnej części błony naczyniowej lub zapalenia całej błony naczyniowej;
- ⊗ późne zgłoszenie się do lekarza specjalisty;
- ⊗ niestosowanie się do zaleceń odnośnie wizyt kontrolnych;
- ⊗ całkowity czas trwania ZBN;
- ⊗ liczba nawrotów stanu zapalnego;
- ⊗ rozwój jaskry lub obniżonego ciśnienia;
- ⊗ atrofia oka w wywiadzie;
- ⊗ niepełna kontrola ZBN [2].

Nawracający stan zapalny jest powszechnym problemem u chorych na ZBN, często przyczyniającym się do pogorszenia widzenia. Nielezione ZBN może doprowadzić do powstania długotrwałych powikłań [2]. Zapalenie błony naczyniowej jest przyczyną utraty wzroku u około 10% chorych w Stanach Zjednoczonych i około 3-7% chorych w Europie [33]. Częstym powikłaniem ZBN, występującym u ponad połowy chorych, jest torbielowaty obrzęk plamki oraz zaćma. Rokowania u chorych, u których występuje ZBN, obustronny stan zapalny oraz długotrwałe pogorszenie ostrości widzenia nie są korzystne [32].

Monitorowanie postępu choroby

Z uwagi na nieinfekcyjny charakter ZBN u chorych w populacji docelowej, głównym celem leczenia jest zahamowanie postępu choroby poprzez wyeliminowanie stanu zapalnego, tak aby zapobiec m.in. utracie wzroku. Ocenie powinna podlegać obecność aktywnych naczyniowych zmian zapalnych, stopień nacieków komórkowych, stopień przymglenia ciała szklonego, a także zmiany skorygowanej ostrości wzroku [7, 26].

Ocena jakości życia chorych na ZBN

Ocenę jakości życia u chorych na ZBN można przeprowadzić m.in. na podstawie kwestionariusza funkcji wzrokowych (VFQ, ang. *Visual Function Questionnaire*). Kwestionariusz ten jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny wpływu upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na generyczne domeny oceny stanu zdrowia np. na stan emocjonalny chorego czy funkcjonowanie społeczne. W ramach kwestionariusza oceniane są

także domeny związane z codziennym funkcjonowaniem narządu wzroku. Wzór kwestionariusza przedstawiono w załączniku 10.3.

Kwestionariusz składa się z podstawowych 25 pytań związanych z widzeniem chorego oraz z pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia. Całkowita ocena stanowi średnią z oceny 11 domen, a wynik mieści się w zakresie od 0 (najgorsze funkcjonowanie narządu wzroku) do 100 (najlepsze funkcjonowanie narządu wzroku).

Ocena widzenia z daleka i z bliska oparta jest na podstawie odpowiedzi na 3 pytania związane odpowiednio z widzeniem z dali i z bliży. Ocena bólu gałki ocznej oparta jest na 2 pytaniach [36].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (np. stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, utrzymanie choroby w stanie remisji, stopień zamglenia ciała szklistego);
- ⊗ obrzęk płamki;
- ⊗ zmiana skorygowanej ostrości wzroku;
- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariusza VFQ);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

Niepowodzenia leczenia tj. powstanie nowych zmian zapalnych, pogorszenie ostrości wzroku, zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka i stopnia przymglenia ciała szklistego, w analizowanej populacji chorych jest kluczowym punktem końcowym, a wśród przyczyn niepowodzenia leczenia, pogorszenie ostrości widzenia ma największy wpływ na jakość życia chorych [6].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Zapalenie błony naczyniowej nie jest schorzeniem występującym powszechnie. Zgodnie publikacją *Barisani-Asenbauer 2012* [3] szacowana chorobowość w przypadku ZBN wynosi około 38 na 100 000 osób, co odpowiada liczbie **11 982 dorosłych chorych w Polsce**.

Liczebność populacji docelowej

Populacja docelowa w niniejszej analizie obejmuje chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.

Liczbę osób dorosłych w Polsce wykorzystaną do obliczeń przyjęto na podstawie danych z *Bazy Demografia* [4] Głównego Urzędu Statystycznego.

Zgodnie z wytycznymi *SUNMCN⁵ 2010* [75] miejscowo działające kortykosteroidy np. triamcynolon w formie iniekcji okołogałkowych lub doszkliskowych są podawane, gdy stan zapalny występuje jedynie w obrębie jednego oka oraz gdy nie występuje obrzęk płamki bądź jest on asymetryczny. Kortykosteroidy układowe stosuje się, gdy wymagane jest zastosowanie terapii agresywnej m.in. w przypadku chorych na zapalenie naczyń siatkówki oraz obrzęk płamki lub zapalenie ciała szklistego ograniczające ostrość widzenia. W analizie uwzględniono, że kortykosteroidy działające systemowo będą stosowane, u chorych, u których choroba występuje w obu oczach lub występuje obrzęk płamki.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie odsetka chorych na nieinfekcyjne ZBN odcinka pośredniego, tylnego lub całej błony naczyniowej ze wskazaniem do systemowego leczenia kortykosteroidami. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji *Nguyen 2011* [37] i *Lorenc 2015* [34]. Oszacowano, że do odsetek chorych na nieinfekcyjne zapalenie odcinka pośredniego, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej **do leczenia systemowego zgodnie z wytycznymi kwalifikuje się 16,31% spośród wszystkich chorych na ZBN.**

⁵ ang. *Scottish Uveitis National Managed Clinical Network* – szkockie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia błony naczyniowej

Tabela 7.
Oszacowanie odsetka chorych ze wskazaniem do leczenia systemowego.

Lokalizacja ZBN	Odsetek chorych z daną lokalizacją ZBN (Lorenc 2015)	Odsetek chorych na nieinfekcyjne ZBN (Lorenc 2015)	Odsetek chorych, u których występuje zapalenie w obu oczach (Lorenc 2015)	Odsetek chorych, u których występuje obrzęk płamki (Nguyen 2011)	Nieinfekcyjne ZBN, ze wskazaniem do systemowego leczenia steroidami
	a	b	c	d	Wynik*
Odcinek pośredni	9,0%	10,9%	62,0%	31,0%	5,9%
Odcinek tylny	23,5%	47,9%	20,8%	20,0%	4,5%
Cała błona naczyniowa	15,3%	30,8%	40,4%	26,0%	5,9%
Razem	48%	n.d.	n.d.	n.d.	16,31%

*wynik = $a \times (1 - b) \times (1 - (1 - c) \times (1 - d))$

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lorenc 2015, Nguyen 2011 [34,37]

Oszacowanie wielkości populacji docelowej jest obarczone dużą niepewnością ze względu na możliwość zmiany leków i stosowania schematów wielolekowych. Według publikacji Nguyen 2011 przeciętna liczba przepisanych leków wynosiła 1,8 u chorych na zapalenie pośredniej części błony naczyniowej, 2,6 w przypadku zapalenia tylnej części błony naczyniowej oraz 2,8 w przypadku zapalenia całej błony naczyniowej. Ponadto w trakcie badania 48%, 45% i 74% chorych z zapaleniem odpowiednio odcinka pośredniego, tylnego lub całej błony naczyniowej przerwało stosowanie leku układowego (immunosupresyjnego oraz kortykosteroidu) lub zmieniło stosowany lek układowy. Uznano, że odsetek chorych z niepowodzeniem terapii zostanie oszacowany przy założeniu, że leczenie może zostać zmienione tylko raz. Założenie to odpowiada danym z publikacji Nguyen 2011 gdzie wskazano, że chorzy stosują przeciętnie 2-3 leki. Przeciętny odsetek chorych zmieniających leczenie oszacowany na podstawie danych z publikacji Nguyen 2011 wyniósł 54,8%. W publikacji Kim 2015 [31] podano skuteczność terapii złożonej z kortykosteroidów i pojedynczego leku immunosupresyjnego z badania SITE. Znalazła się ona w przedziale 51,9-76,3% (średnio 65,9%).

Niepowodzenie terapii oszacowano ze wzoru:

$$\text{odsetek chorych zmieniających lek} \times (1 - \text{skuteczność terapii})$$

W związku z tym przyjęto, że **brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami lub konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów wystąpi w wariancie prawdopodobnym u 18,7%, w wariancie minimalnym u 13,0% oraz w wariancie maksymalnym 26,4% chorych stosujących leczenie systemowe.**

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej.

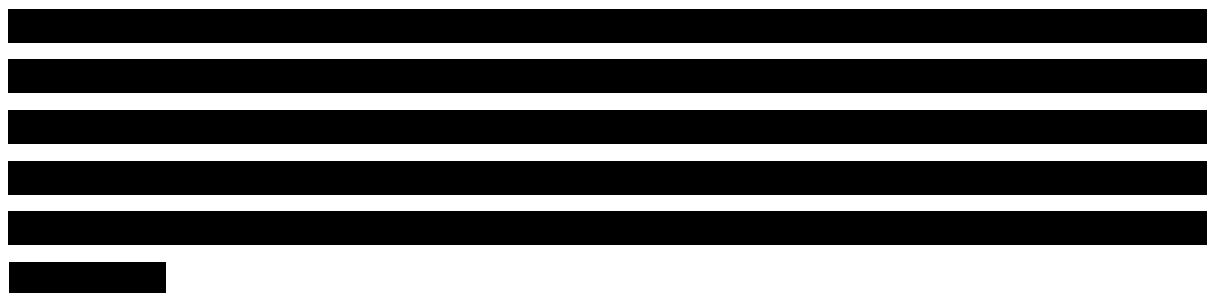
Tabela 8.
Oszacowanie wielkości populacji chorych w analizowanym wskazaniu.

Wariant	Liczba dorosłych w Polsce	Chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka	Chorzy kwalifikujący się do leczenia systemowego	Chorzy po niepowodzeniu leczenia systemowego
Minimalny	31 532 051	11 982	1953*	254**
Prawdopodobny				365***
Maksymalny				516^

* $11\ 982 \times 0,163=1\ 953$; ** $1\ 953 \times 0,13=254$; *** $1\ 953 \times 0,187=365$; ^ $1\ 953 \times 0,264=516$

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Barisani-Asenbauer 2012, Baza Demografia Głównego Urzędu Statystycznego, Nguyen 2011, Lorenc 2015, Kim 2015* [3, 4, 31, 34, 37]

Zgodnie z oszacowaniem przedstawionym powyżej do terapii adalimumabem kwalifikować może się od 254 do 516 chorych.



Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Zapalenie błony naczyniowej może prowadzić do utraty wzroku. Szacuje się, że w krajach zachodnich jest jej przyczyną u około 10-15% chorych. Pogorszenie ostrości widzenia zmierzające do utraty wzroku niesie ze sobą szerokie konsekwencje społeczne. Ponadto, leczenie które jest najczęściej stosowane w tej grupie chorych (kortykosteroidy), wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań zarówno miejscowych jak i układowych. Konsekwencją ZBN może być powstanie poważnych powikłań tj. odwarstwienie siatkówki, jaskra czy zaćma [28, 42]. Wszystko to istotnie wpływa na funkcjonowanie chorego w życiu codziennym oraz na jakość życia, a także na koszty ponoszone przez społeczeństwo. Do kosztów ponoszonych przez państwo należą oprócz bezpośrednich związanych z terapią ZBN także koszty pośrednie związane ze zmniejszeniem produktywności i obciążeniem opiekunów.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w analizowanym wskazaniu przedstawiono w poniższych rozdziałach. W rozdziale 3.7.1 przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne. Nie odnaleziono polskich wytycznych dla analizowanego wskazania. W związku z tym, postanowiono przedstawić opinię eksperta klinicznego w dziedzinie okulistyki na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Opis znajduje się w podrozdziale 3.7.2.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej). W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na ZBN⁶.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja/nazwisko autora publikacji	Rok wydania	Cel
Albini	2016 [58]	Metody leczenia chorych na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej – wnioski z dyskusji ekspertów
Nguyen	2015 [69]	Metody leczenia przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia tylnej części błony naczyniowej – wnioski z dyskusji ekspertów
Pavesio	2015 [72]	Metody leczenia nieinfekcyjnego zapalenia tylnej części błony naczyniowej – wnioski z dyskusji ekspertów
AAO ⁷	2014 [60]	Zapalenie błony naczyniowej – rozpoznanie, metody leczenia, powikłania
AUS ⁸	2014 [61]	Stosowanie leków anty-TNF w zapalnych chorobach narządu wzroku
Mesquida	2014 [65]	Stosowanie leków biologicznych w niezapalnym zapaleniu błony naczyniowej
NHS ⁹	2014 [70]	Metody leczenia zapalenia błony naczyniowej – zalecenia konsultantów

⁶ analizowano także dokumenty przedstawiające zapis dyskusji ekspertów klinicznych w leczeniu ZBN

⁷ ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Oftalmologii

⁸ ang. *American Uveitis Society* – amerykańskie towarzystwo ds. leczenia zapalenia błony naczyniowej

⁹ ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia

Organizacja/nazwisko autora publikacji	Rok wydania	Cel
Schwartzman	2014 [74]	Metody biologicznego leczenia zapalenia błony naczyniowej u chorych opornych na leczenie
SUNMCN	2010 [75]	Metody leczenia zapalenia błony naczyniowej

We wszystkich odnalezionych wytycznych w ramach I linii leczenia chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka zaleca się zastosowanie **kortykosteroidów** (m.in. **prednizonu, prednizolonu, deksametazonu, metylprednizolonu, triamcynolonu**) w celu możliwie najszybszego kontrolowania stanu zapalnego. Miejscowo działające kortykosteroidy np. **triamcynolon w formie iniekcji okołogałkowych lub doszklistkowych** są podawane, gdy stan zapalny występuje jedynie w obrębie jednego oka oraz gdy nie występuje obrzęk płamki bądź jest on asymetryczny (publikacja *Albini 2016, Nguyen 2015*, wytyczne *NHS 2014*, wytyczne *SUNMCN 2010, Mesquida 2014*). W leczeniu wykorzystuje się także **implanty zawierające deksametazon**. **Kortykosteroidy układowe** stosuje się, gdy wymagane jest zastosowanie terapii agresywnej m.in. w przypadku chorych na zapalenie naczyń siatkówki oraz obrzęk płamki, zapalenie ciała szklistego ograniczające ostrość widzenia (*SUNMCN 2010*) lub w przypadku objawów obejmujących oboje oczu (*NHS 2014*). W odnalezionych wytycznych wskazano, iż **kortykosteroidy, zwłaszcza przy dłuższym stosowaniu, mogą wywoływać szereg działań niepożądanych, m.in. wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego lub zaćmę** (publikacje *Albini 2016, Nguyen 2015, Pavesio 2015, Mesquida 2014* oraz wytyczne *NHS 2014*). W wytycznych *AAO 2014* podkreślono, że obecnie według lekarzy zajmujących się chorobami kości nie istnieje bezpieczna dawka kortykosterydów układowych, która może być podawana przewlekle.

W przypadku ostrego stanu zapalnego, choroby o wyjątkowo ciężkim nasileniu, zagrażającej uszkodzeniem wzroku, oraz w przypadku **chorych, u których w celu kontroli stanu zapalnego wymagane jest stosowanie kortykosteroidów w wysokich dawkach** (powyżej 7,5-10 mg/dobę), zaleca się stosowanie **leków immunosupresyjnych**. Terapię tę zaleca się także u chorych **nietolerujących kortykosteroidów**. Do stosowanych leków immunosupresyjnych zalicza się m.in.:

- ⊕ **cyklosporynę** (I linia leczenia w przypadku zapalenia naczyń siatkówki w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady czy współczulnego zapalenia gałki ocznej – wytyczne *SUNMCN 2010*);
- ⊕ **azatioprynę** (szczególnie u chorych, u których występuje zapalenie części pośredniej błony naczyniowej – wytyczne *AAO 2014, SUNMCN 2010*);

- ⊗ **mykofenolan** (z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo lek I wyboru w ramach II linii leczenia – wytyczne *SUNMCN 2010*);
- ⊗ **metotreksat**;
- ⊗ **cyklofosfamid** (jako I linia leczenia w przypadku martwiczego zapalenia twardówki lub ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń – wytyczne *AAO 2014*);
- ⊗ **takrolimus** (z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo lek I wyboru w ramach II linii leczenia – wytyczne *SUNMCN 2010*).

W przypadku choroby o wyjątkowo ciężkim nasileniu, zagrażającej uszkodzeniem wzroku, obowiązkowo stosuje się leki immunomodulujące jako terapię skojarzoną z kortykosteroidami albo jako leczenie ograniczające dawki steroidów w celu zmniejszenia uzależnienia od steroidów (publikacja *Nguyen 2015* oraz wytyczne *NHS 2014*). Leki te stosuje się również w przypadku nawrotu choroby w czasie odstawienia leków steroidowych. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę występowanie chorób współistniejących. Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *AAO 2014* oraz *SUNMCN 2010* **leczenie immunosupresyjne jest skuteczne dopiero po kilku tygodniach stosowania, dlatego zmniejszenie dawki steroidów powinno nastąpić dopiero po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego**. W przypadku uzyskania kontroli choroby, leczenie immunosupresyjne kontynuuje się przez co najmniej 6 miesięcy.

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, że **leki z grupy anty-TNF**, tj. adalimumab (ADA), infliksymab (INF) oraz np. **rytuksymab**, **anakinrę** czy **interferon** stosuje się **w przypadku chorych, u których zapalenie błony naczyniowej jest oporne na leczenie z zastosowaniem tradycyjnych leków immunosupresyjnych** (publikacja *Nguyen 2015*). **Ponad to adalimumab i infliksymab mogą być zastosowane w przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy, nawrotu choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczającej odpowiedzi na inne leki ograniczające stosowanie steroidów** (wytyczne *AAO 2014*). Etanercept oraz **certolizumab pegol** nie są zalecane w leczeniu chorób narządu wzroku (publikacja *Schwartzman 2014*, wytyczne *SUNMCN 2010*). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych *AUS 2014*, **etanercept** można rozważyć u chorych z zespołem Behçeta jedynie w przypadku braku tolerancji infliksymabu i adalimumabu. **Leki biologiczne wywołują odpowiedź szybciej niż leki immunosupresyjne**. Obecnie leki biologiczne stosuje się w II lub III linii leczenia, jednak eksperci rozważają zastosowanie tych leków także w I linii w części przypadków np. w przypadku zapalenia całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Behçeta z obrzękiem

plamki (Albini 2016, Mesquida 2014). **Leki biologiczne stosowane są jako środki służące do ograniczenia dawki steroidów** oraz w sytuacji, **gdy leki immunosupresyjne są słabo tolerowane** (wytyczne AUS 2014 oraz publikacja Schwartzman 2014).

Wśród innych opcji leczenia w wytycznych wymienia się **witrektomię** w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej oraz chorych z obrzękiem plamki (publikacja Nguyen 2015 oraz wytyczne AAO 2014, SUNMCN 2010). U chorych można także zastosować terapię wielolekową składającą się z kilku leków z różnych klas. Stosuje się także (najczęściej poza zatwierdzonymi wskazaniami) terapie polegające na dożklistkowym podaniu m.in. **metotreksatu, syrolimusu lub leków oddziałujących na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego** (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) (Albini 2016, Pavesio 2015).

Szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
<p><i>Albini 2016</i></p>	<p>Leczenie ZBN ma na celu uzyskanie przewlekłej kontroli stanu zapalnego. W przypadku rozpoczęcia leczenia układowego należy wziąć pod uwagę szereg czynników np. działania niepożądane i łatwość dostępu. Nie ma jednej opcji terapeutycznej, która jest równie skuteczna u wszystkich chorych na ZBN. Dobór terapii jest kwestią indywidualną i zależy od etiologii choroby, preferencji chorego i jego stylu życia, wcześniejszej skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz kosztów, chorób współistniejących czy nadużywania alkoholu.</p> <p>Zastosowanie miejscowo działających leków steroidowych często jest niewystarczające, ale mogą one być stosowane w skojarzeniu z terapią systemową np. u chorych, u których występuje układowa sarkoidoza. Kortykosteroidy z pewnością powinny być stosowane w przypadku chorych, u których występuje obrzęk płamki (dotyczy 40-60% chorych na ZBN, może powodować utratę wzroku). Układowe steroidy nie powinny być stosowane w przypadku chorych, u których występuje osteoporoza, słabo kontrolowana cukrzyca, brak tolerancji leków steroidowych wywiadzie, podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Miejscowo podane steroidy mogą być także pomoce w szybkiej kontroli stanu zapalnego u chorych, u których wdrażane jest wolniej działające leczenie tj. leczenie immunomodulujące lub biologiczne lub w przypadku zaostrzenia choroby u chorych, u których kontrola przy zastosowaniu innych leków nie jest wystarczająca. Część chorych wymaga przewlekłego stosowania niskich dawek kortykosteroidów, ale wiąże się to znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Przyjmuje się, że dawka steroidów powinna być obniżona do 7,5 mg w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ale zdarza się, że lekarze stosują wyższe dawki przez dłuższy czas. Obecnie rezygnuje się też ze stosowania iniekcji z triamcynolonem. Podawane są raczej iniekcje doszkliskowe z deksametazonem lub fluocynolonem. Wyniki badań klinicznych dla fluocynolonu są obiecujące.</p> <p>U chorych z upośledzeniem czynności nerek można rozważyć cyklofosfamid lub inny lek alkilujący. Według wskazań ekspertów w ramach II linii leczenia około 70% chorych stosuje mykofenolan mofetylu a 30% metotreksat. Metotreksat jest lekiem z wyboru w przypadku chorych ze schorzeniami wątroby, a mykofenolan u chorych z chorioretinopatią. Wyniki badania klinicznego porównującego te 2 terapie wskazują na większą skuteczność metotreksatu, ale różnica nie była istotna statystycznie.</p> <p>U chorych, którzy nie są kandydatami do terapii steroidowej należy rozważyć w przypadku zaostrzenia choroby zastosowanie leków z grupy anty-TNF np. w przypadku chorych z zapaleniem naczyń siatkówki o ciężkim stopniu nasilenia. Lekiem, który otrzymał ostatnio rejestrację w leczeniu ZBN jest adalimumab. Wyniki badań rejestracyjnych dla adalimumabu wskazują, że lek ten w porównaniu do placebo wydłuża czas do wystąpienia niepowodzenia choroby, zmniejsza stopień zamglenia ciała szklistego czy stopień nacieków komórkowych przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Rzadko u chorych stosowane są certolizumab lub golimumab (nieliczne opisy przypadków, certolizumab jest pegilowany więc potencjalnie może być korzystną opcją u chorych karmiących lub w ciąży).</p> <p>Prowadzone są także badania kliniczne odnośnie możliwości zastosowania w analizowanej populacji chorych sirolimusu.</p>
<p><i>Nguyen 2015</i></p>	<p>Populacja: zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej (naczyniówka i siatkówka)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Kortykosteroidy</p> <p>Stanowią I linię leczenia. Miejscowo działające kortykosteroidy są stosowane u chorych leczonych układowo, gdy stan zapalny występuje jedynie w obrębie oka. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się triamcynolon podawany w formie iniekcji pod torebkę Tenona. W przypadku chorych stosujących kortykosteroidy podawane w postaci wstrzyknięć często dochodzi do rozwoju wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego i/lub zaćmy. Od 2011 roku stosuje się także biodegradowalne implanty zawierające deksametazon. Są one wykorzystywane szczególnie u chorych z torbielowatym obrzękiem płamki.</p> <p>W I linii leczenia układowego również stosuje się kortykosteroidy.</p> <p>Leki immunomodulujące</p> <p>Leki immunomodulujące stosuje się, jeśli w celu kontroli stanu zapalnego wymagane jest stosowanie kortykosteroidów w dawkach powyżej 10 mg/dobę. W Europie u chorych z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej głównie stosuje się cyklosporynę, mykofenolan, azatioprynę i metotreksat. We Francji cyklosporyna w monoterapii jest rzadko stosowana.</p> <p>W przypadku choroby o wyjątkowo ciężkim nasileniu, zagrażającej uszkodzeniem wzroku, obowiązkowo stosuje się leki immunomodulujące jako terapię skojarzoną z kortykosteroidami albo jako leczenie ograniczające dawki steroidów w celu zmniejszenia uzależnienia od steroidów. Kolejność wyboru leków immunomodulujących stosowanych w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jest następująca: interferon, mykofenolan mofetylu, połączenie azatiopryny z cyklosporyną/ połączenie mykofenolanu mofetylu z cyklosporyną.</p> <p>Leki z grupy anty-TNF</p> <p>W przypadku chorych, u których zapalenie błony naczyniowej jest oporne na leczenie z zastosowaniem tradycyjnych leków immunosupresyjnych stosuje się leki z grupy anty-TNF: adalimumab i infliksymab. Rozpoczyna się także stosowanie leczenia z udziałem interferonu i inhibitorów interleukiny 6 (tocilizumab). Wyniki badania retrospektywnego wskazują na skuteczność tego leczenia u chorych z zapalnym obrzękiem płamki, opornych na leki z grupy anty-TNF.</p> <p>Uważa się, że wczesne podanie leków anty-TNF (np. infliksymabu) jest szczególnie skuteczne w przypadku chorych z zespołem Behçeta. Interferon jest stosowany głównie w Turcji i Niemczech, zwłaszcza u chorych z zespołem Behçeta i obrzękiem płamki. Korzyścią z leczenia interferonem jest wysoki odsetek chorych utrzymujących remisję choroby mimo przerwania leczenia. Interferon uważany jest za lek bezpieczny, gdyż nie wywołuje immunosupresji o ciężkim nasileniu i działa przeciwzapalnie, przeciwwirusowo i przeciwnowotworowo. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania interferonu lub gdy jest on nieskuteczny bądź nietolerowany, wybór innej opcji leczenia zależy od rodzaju ZBN i stanu zdrowia chorego.</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej oraz chorych z obrzękiem płamki nadal jest stosowana w wybranych przypadkach.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Pavesio 2015	<p>Kortykosteroidy:</p> <p>Uważane za najskuteczniejszą opcję terapeutyczną stosowaną w celu możliwie najszybszego kontrolowania stanu zapalnego. Wskazaniem do leczenia jest torbielowaty obrzęk plamki żółtej, nawet w przypadku braku upośledzenia widzenia.</p> <p>Najczęściej stosuje się kortykosteroidy działające układowo (ZBN obu oczu oraz/lub współistnienie chorób niedotyczących narządu wzroku). Leczenie doustnymi kortykosteroidami związane jest z częstym występowaniem niepożądanych zdarzeń. Zastrzyki okołogałkowe lub doszkliskowe stosowane są w przypadku braku schorzenia systemowego, w jednostronnym lub asymetrycznym ZBN części pośredniej, lub części tylnej z jednoczesnym upośledzeniem widzenia z powodu obrzęku plamki żółtej lub przymglenia ciała szklistego, gdy nie występuje zapalenie siatkówki, naczyńki i siatkówki lub okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki oraz w ZBN części tylnej, jeśli występująca choroba układowa ma łagodny przebieg (np. sarkoidoza);</p> <p>Stosowanie kortykosteroidów nie jest wymagane w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodnego zapalenia ciała szklistego bez objawów obrzęku plamki; • obecności pochewek zapalnych naczyń siatkówki bez występowania oczywistego zapalenia ciała szklistego; • zapalenia pośredniej części błony naczyniowej z nieupośledzonym widzeniem oraz bez obrzęku plamki lub znaczącego zapalenia ciała szklistego; • ostrej tylnej wieloogniskowej plackowatej epiteliopatii barwnikowej, nie dotyczącej plamki żółtej. <p>Zgodnie z wynikami ankiet wśród klinicystów leczących chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem tylnej części błony naczyniowej stwierdzono nadmierne stosowanie leczenia kortykosteroidami. Najczęściej stosowane dawki kortykosteroidów to 38 – 46 mg/dobę przez średni okres leczenia trwający 21 miesięcy. Redukcje dawki kortykosteroidów stosowano jedynie u 10% do 31% przypadków, w tym u około 12% chorych zastosowano leczenie immunosupresyjne w celu redukcji dawki kortykosteroidów.</p> <p>Zastosowanie niewystarczająco silnej dawki indukcyjnej kortykosteroidów lub nie włączenie leczenia immunosupresyjnego w celu podtrzymania zwiększa ryzyko utraty wzroku na skutek niewłaściwie kontrolowanego procesu zapalnego oraz ryzyko występowania niepożądanych toksycznych skutków stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Leki immunosupresyjne</p> <p>Jeśli stosowanie wyłącznie kortykosteroidów nie pozwala na kontrolę procesu zapalnego lub jeśli niemożliwa jest redukcja podawanej dawki kortykosteroidów do bezpiecznego poziomu stosuje się leki immunosupresyjne. Leki immunosupresyjne stosuje się jako I linię leczenia w przypadku nawracającej choroby, zagrażającej wystąpieniem nieodwracalnych uszkodzeń narządu wzroku lub w przypadkach choroby o charakterze przewlekłym lub wymagającej długotrwałej terapii (m.in. choroba Behçeta, choroidopatia typu birdshot, zespół Vogta-Koyanagi-Harady, współczulne zapalenie oka, wieloogniskowe zapalenie błony naczyniowej lub całej naczyniówki, choroidopatia pełzająca, pod warunkiem uprzedniego wykluczenia zarażenia gruźlicą).</p> <p>Metotreksat podawany doszkliskowo stanowi opcję w leczeniu miejscowym u chorych z ZBN występującym jednostronnie oraz z przeciwwskazaniami do stosowania kortykosteroidów. Według ostatnich badań u 79% chorych z zapaleniem błony naczyniowej części pośredniej, tylnej oraz całej błony naczyniowej leczonych podawanym doszkliskowo metotreksatem (poza zarejestrowanym wskazaniem, ang. <i>off-label</i>) odnotowano poprawę ostrości widzenia oraz/lub kontroli nad stanem zapalnym oraz/lub torbielowatego obrzęku plamki. Nie odnotowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Syrolimus w trwającym 2 lata randomizowanym badaniu klinicznym u chorych z nieinfekcyjnym ZBN części tylnej stosowany był w formie iniekcji doszkliskowych (440 mg co 2 miesiące w 1 roku, a później zależnie od stanu chorego) odnotowano poprawę zamglenia ciała szklistego w porównaniu z grupą kontrolną. Korzyść ze stosowania syrolimusu odnotowano pod względem liczby chorych z nieaktywną chorobą oraz liczby chorych skutecznie redukujących stosowanie kortykosteroidów, choć w tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Nie odnotowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie syrolimusu w praktyce klinicznej leczenia ZBN wymaga dodatkowych badań np. długoterminowej oceny skuteczności.</p> <p>Leki anty-VEGF podawane doszkliskowo (poza zarejestrowanym wskazaniem, ang. <i>off-label</i>), w leczeniu obrzęku płamki występującego u chorych na ZBN z istniejącą neowaskularyzacją naczyniówki powodowały zmniejszenie obrzęku płamki, ale nie wpływały na poprawę jakości widzenia. Badania nad zastosowaniem doszkliskowych leków anty-VEGF to nieliczne badania retrospektywne. Ze względu na krótkotrwały efekt terapii niezbędne są częste powtórzenia iniekcji. Leki anty-VEGF charakteryzują zbyt słabe własności przeciwzapalne aby mogły być zalecane jako I linia leczenia ZBN, jednak mogą być stosowane w przypadku znajdującego się pod kontrolą stanu zapalnego w celu redukcji powikłań naczyniowych np. neowaskularyzacji naczyniówki lub jeśli podawane jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Inhibitory anhidryzy węglanowej</p> <p>Acetazolamid stosowany w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwzapalnymi, wykazuje skuteczność w leczeniu obrzęku płamki żółtej o nasileniu ciężkim występującym w przebiegu ZBN. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych wykazała, że lek ten nie wpływał na poprawę widzenia, co mogło być spowodowane zbyt późnym rozpoczęciem terapii, gdy obecne są nieodwracalne zmiany.</p> <p>Zastosowanie u chorych z ZBN części tylnej implantu doszkliskowego zawierającego fluocynolon jest przedmiotem badania klinicznych. Wyniki są nieznane. Lek jest stosowany w USA oraz Europie w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki.</p> <p>Zastosowanie poza wskazaniami leków anty-TNF podawanych poszkliskowo było przedmiotem kilku badań, w których uczestniczyli chorzy na ZBN (odcinek tylny). Wyniki wskazują na skuteczność infliksymabu m.in. w zakresie poprawy ostrości widzenia lub obrzęku płamki. Doszkliskowe podanie infliksymabu może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych. W przypadku ADA nie odnotowano zagrożeń związanych z bezpieczeństwem, jednak wyniki dotyczące skuteczności są niejednoznaczne.</p>
AAO 2014	<p>Kortykosteroidy</p> <p>Uważane za najskuteczniejszą opcję terapeutyczną stosowaną jako I linia leczenia w celu możliwie najszybszego kontrolowania stanu zapalnego. Kortykosteroidy mogą być stosowane m.in. miejscowo lub układowo. Zgodnie z wynikami ostatnich badań przeprowadzonych u chorych z zapaleniem pośredniej i tylnej części błony naczyniowej oraz całej błony naczyniowej zastosowanie kortykosteroidów wpływa na poprawę ostrości widzenia. Agresywna układowa terapia lekami immunosupresyjnymi ograniczająca dawkę kortykosteroidów była dobrze tolerowana. W leczeniu stanu zapalnego stosuje się m.in. prednizon, prednizolon, deksametazon, metylprednizolon czy triamcynolon.</p> <p>W czasie trwania terapii kortykosteroidami u chorych należy kontrolować ciśnienie krwi oraz stężenie cukru we krwi. W celu obniżenia ryzyka osteopenii należy stosować suplementację wapniem i witaminą D. Zalecane jest także utrzymanie prawidłowej masy ciała i aktywności fizycznej.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Jeśli uzyskano kontrolę stanu zapalnego, konieczne jest ograniczenie dawki kortykosteroidów. Jeżeli po obniżeniu dawki nastąpi zaostrenie objawów, należy rozpocząć długoterminowe stosowanie kortykosteroidów lub rozpocząć leczenie stosowane w II linii, w zależności od tego przy jakiej dawce nastąpiło zaostrenie.</p> <p>Leki immunomodulujące, leki biologiczne Należy je zastosować w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby przewlekłej, która nie jest kontrolowana przy pomocy kortykosteroidów podawanych w bezpiecznej dawce (obecnie według lekarzy zajmujących się chorobami kości nie istnieje bezpieczna dawka kortykosterydów układowych, która może być podawana przewlekłe); • ostrego stanu zapalnego lub choroby o ograniczonym czasie trwania, w przypadku niepowodzenia kortykosteroidoterapii; • u chorych, którzy nie tolerują dawek kortykosteroidów stosowanych w ramach leczenia początkowego, w celu kontroli stanu zapalnego. <p>Przy wyborze opcji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę występowanie chorób współistniejących. Wskazaniem do wczesnego rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego są m.in.: zagrażająca uszkodzeniem wzroku choroba Behçeta w części tylnej błony naczyniowej, współczulne zapalenie oka, martwicze zapalenie twardówki z towarzyszącą chorobą układową, retinohoroidopatia typu <i>birdshot</i> czy zespół Vogta-Koyanagi-Harady.</p> <p>U chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); • azatioprynę (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Może być skuteczną opcją terapeutyczną szczególnie w przypadku chorych, u których występuje zapalenie pośredniej części błony naczyniowej</u>); • mykofenolan mofetylu/ kwas mykofenolowy (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); • cyklosporyna (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Stosuje się ją często w skojarzeniu z układowymi kortykosteroidami u chorych potrzebujących szybkiej kontroli stanu zapalnego</u>); • takrolimus; • cyklofosfamid (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Może być stosowany jako I linia leczenia w przypadku martwiczego zapalenia twardówki lub ziarniakowatości z zapaleniem naczyń</u>); • chlorambucyl (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Może powodować długotrwałą remisję u chorych zagrożonych utratą wzroku m.in. z zespołem Behçeta</u>); • infliksymab (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Może być stosowany m.in. w przypadku występowania chorób układowych np. choroby Crohna oraz w przypadku zespołu Behçeta</u>);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. <u>Może być stosowany m.in. w przypadku występowania chorób układowych np. choroby Crohna oraz w przypadku zespołu Behçeta</u>); ⊗ rytuksymab (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); ⊗ interferon alfa-2a (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); ⊗ immunoglobuliny (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów). <p>III linia leczenia</p> <p>Jeśli zastosowanie I lub II linii leczenia jest nieskuteczne w kontrolowaniu stanu zapalnego, należy wprowadzić III linię leczenia. U chorych można zastosować terapię wielolekową składającą się z kilku leków z różnych klas. Można też przeprowadzić witrektomię przez część płaską ciała rzęskowego w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej.</p>
AUS 2014*	<p><u>ZBN w przebiegu choroby Behçeta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapię lekami anti-TNF należy rozważyć w ramach I i II linii leczenia ograniczającego użycie kortykosteroidów u dorosłych z chorobą Behçeta z objawami ocznymi: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ infliksymab (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); ⊗ adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja). ⊗ dodatkowo można rozważyć leczenie infliksymabem w I lub II linii w przypadku ostrych zaostrzeń choroby Behçeta (silna rekomendacja). ⊗ etanercept można rozważyć w przypadku braku tolerancji INF i ADA (dowody niewystarczającej jakości, rekomendacja uznaniowa). <p><u>ZBN w przebiegu sarkoidozy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapię lekami anti-TNF można rozważyć w II linii leczenia immunomodulującego, u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie immunomodulujące lub nietolerujących tego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ infliksymab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa); ⊗ adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa). ⊗ etanercept nie jest zalecany w leczeniu sarkoidozy z objawami ocznymi (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa). <p><u>Zapalenie siatkówki i naczyńówki typu <i>birdshot</i> (podtyp zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej), zapalenie całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, zapalenie całej błony naczyniowej z towarzyszącym wieloogniskowym zapaleniem błony naczyniowej, <i>idiopatyczne pars planitis</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapię lekami anti-TNF można rozważyć jako środek ograniczający użycie kortykosteroidów w chorobie przewlekłej i o ciężkim nasileniu u chorych nietolerujących leczenia standardowymi lekami immunomodulującymi lub nieodpowiadający na ten rodzaj leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ infliksymab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa); ⊗ adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p><u>Część pośrednia błony naczyniowej w przebiegu chorób demielinizacyjnych</u></p> <p>Biorąc pod uwagę związek chorób demielinizacyjnych i <i>pars planitis</i> oraz wpływ leków anty-TNF na zaostrzenie chorób demielinizacyjnych, należy rozważyć inne leczenie jako środka ograniczającego użycie kortykosteroidów, a w przypadku chorych z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej (np. <i>pars planitis</i>) należy przed zastosowaniem leków anty-TNF wykonać badanie MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) mózgu w celu wykluczenia obecności stwardnienia rozsianego (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa).</p>
<p>Mesquida 2014</p>	<p><u>Część pośrednia błony naczyniowej (choroba endogenna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kortykosteroidy stosowane miejscowo nie zmieniają istotnie przebiegu choroby; ⊗ u większości chorych I linię leczenia stanowią iniekcje okołogałkowe kortykosteroidami (zazwyczaj triamcynolon, ale stosowane są także inne kortykosteroidy, np. betametazon) – leczenie to prowadzi może jednak powodować powikłania (np. wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma); ⊗ w przypadku niewystarczającej (lub braku) skuteczności iniekcji okołogałkowych kortykosteroidami należy rozważyć inne drogi podania kortykosteroidów, tj. śródgąłkowe (np. triamcynolon, implant okulistyczny zawierający deksametazon) lub układowe (głównie w przypadku zajęcia obu oczu (I linia) oraz w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego (II linia)); ⊗ w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami stosuje się: leki immunosupresyjne, leki biologiczne, krioterapię, fotokoagulację+witrektomię, witrektomię. <p><u>Część tylna odcinka błony naczyniowej/zapalenie całej błony naczyniowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zwykle terapią pierwszego wyboru są kortykosteroidy układowe: najczęściej prednizon – 1 mg/kg do uzyskania odpowiedzi (zwykle 2-4 tyg.), następnie stopniowo zmniejsza się dawkę leku; jeśli w czasie zmniejszania dawki nastąpi nawrót, zalecane jest znaczne zwiększenie dawki (co najmniej dwukrotne), następnie przeprowadza się ponownie próbę stopniowego zmniejszenia dawki. Terapia podtrzymująca kortykosteroidami (nawet w niskich dawkach) prowadzi do istotnych zdarzeń niepożądanych (np. osteoporoza, zaćma, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego); ⊗ w przypadku zapalenia błony naczyniowej o szczególnie ciężkim nasileniu (np. zespół Behçeta, zapalenie współczulne błony naczyniowej, zespół Vogta-Koyanagi-Harady należy rozważyć podanie metyloprednizolonu w postaci 1-2-godzinnej dożylniej infuzji co 3 dni w dawce 500/1000 mg/dobę. Zwykle taka dawka jest wystarczająca, aby szybko uzyskać odpowiedź (zapalenie ustępuje w ciągu 48-72 godzin). Następnie podaje się steroidy doustnie +/- leki immunosupresyjne; ⊗ podanie okołogałkowe oraz doszkliskowe stosuje się u przypadku zajęcia jednego z oczu oraz asymetrycznego obrzęku płamki nieustępującego mimo zastosowania leków immunosupresyjnych, w przypadku zaostrzenia objawów (szczególnie w przypadku zespołu Behçeta), w przypadku nietolerancji leków immunosupresyjnych w leczeniu towarzyszącym zaćmy, jaskry oraz witrektomii. W podaniu doszkliskowymi stosuje się np. triamcynolon w dawkach 2-4 mg – leczenie jest na tyle efektywne, że możliwe jest zmniejszenie dawki steroidów lub leków immunosupresyjnych o ok. 50%; ⊗ obecnie dostępny jest implant okulistyczny zawierający deksametazon, który ma lepszy stosunek korzyści do ryzyka niż inne implanty, np. fluocynolon; ⊗ u chorych z zapaleniem błony naczyniowej o szczególnie ciężkim nasileniu, w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem kortykosteroidów, zaleca się dołączenie leków immunosupresyjnych (metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, azatiopryna, mykofenolan); <p>U chorych z zapaleniem błony zagrażającym utratą wzroku, zapaleniem nawrotowym lub u chorych nietolerujących konwencjonalnych leków immunosupresyjnych zaleca się podanie leków biologicznych (infliksymab, adalimumab). Leki biologiczne wywołują odpowiedź szybciej niż leki</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>immunosupresyjne. Obecnie leki biologiczne stosuje się w III linii leczenia, jednak eksperci rozważają zastosowanie tych leków także w I linii w części przypadków (np. zapalenie całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Behçeta z obrzękiem plamki).</p>
<p>NHS 2014</p>	<p>Kortykosteroidy: <u>Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej oka:</u> Należy rozważyć wprowadzenie terapii sterydami o działaniu miejscowym w przypadku występowania objawów, takich jak, np. męty w ciele szklistym czy obrzęk plamki: deksametazon 0,1% lub prednizolon 1% w postaci kropli do oczu, podawanie nie częściej, niż co pół godziny (należy zwrócić uwagę na podspojówkową iniekcję sterydów, np. betametazonu). Objawy dotyczą 1 oka: iniekcja sterydu działającego miejscowo do ciała szklistego lub pod torebkę Tenona (40 mg triamcynolonu). Nie należy podawać u chorych odpowiadających na sterydy, a tylko w razie konieczności, zapewniając odpowiednią ochronę i nadzór przed wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego w klinikach okulistycznych. Objawy dotyczą obojga oczu: (lub zaburzeń jednego oka niereagującego na iniekcję działającą miejscowo) – sterydy ogólnoustrojowe (prednizolon) podawany doustnie w dawce 1 mg/kg m.c./dobę). Leczenie należy dostosować do występujących objawów, a nie do stopnia nasilenia choroby. <u>Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka:</u> Steroidy o działaniu układowym (prednizolon doustnie w dawce 1 mg/kg m.c./dobę – maksymalna dawka dzienna wynosi 60 mg), w połączeniu z lekami przeciwzakaźnymi, jeśli jest to wskazane). Należy leczyć tylko w przypadku pogorszenia lub zagrożenia utraty wzroku. W czasie podawania steroidów o działaniu układowym wskazane jest monitorowanie ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy, mocznika i elektrolitów we krwi oraz gęstość kości. Należy rozważyć zastosowanie środków osłaniających układ pokarmowy oraz doustną suplementację wapnia i witaminy D (zgodnie z zaleceniami). W przypadku uzyskania kontroli stanu zapalnego, należy zmniejszać dawkę prednizolonu o 10 mg tygodniowo. Wskazane jest monitorowanie nawrotów oraz zdarzeń niepożądanych związanych z odstawieniem sterydu.</p> <p>Leki immunomodulujące <u>Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka:</u> Należy rozważyć podawanie leków immunomodulujących (jako leki wzmacniające działanie sterydów) jeżeli dzienna dawka podtrzymująca sterydów jest wyższa, niż 10 mg lub występują nietolerowane działania niepożądane.</p>
<p>Schwartzman 2014</p>	<p>I linia Rozpoznanie i zastosowanie leczenia choroby podstawowej (dotyczy ZBN w przebiegu chorób układowych). U chorych, u których występuje zapalenie pośredniej lub tylnej części błony naczyniowej bądź całej błony wymagane jest zastosowanie terapii agresywnej tj. steroidów o działaniu układowym m.in. prednizon w dawce od 40 do 80 mg/dobę.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>II linia W ramach II linii leczenia chorzy mogą stosować mykofenolan, metotreksat, cyklosporynę, azatioprynę lub takrolimus. Leki te stosowane są głównie jako środki ograniczające dawkę podawanych steroidów.</p> <p>III linia W ramach III linii leczenia stosuje się infliksymab lub adalimumab. Infliksymab może być stosowany w przebiegu różnych form ZBN tj. choroby idiopatycznej bądź będącej objawem innej choroby układowej np. sarkoidozy czy zespołu Behçeta. Zarówno ADA, jak i INF mogą być stosowane jako I lub II linia leczenia ograniczającego dawkę kortykosteroidów u chorych, u których występują objawy oczne w przebiegu zespołu Behçeta. Etanercept nie powinien być stosowany u chorych z objawami ocznymi w przebiegu choroby Behçeta. W przypadku chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa INF oraz ADA są rekomendowane jako opcje stosowane w celu ograniczenia dawki steroidów. Mogą być także stosowane jako leczenie wspomagające w przypadku choroby zagrażającej utracie wzroku (rekomendacja uznaniowa). U chorych na sarkoidozę oraz zapalenie całej błony naczyniowej także można zastosować leczenie z udziałem ADA lub INF (rekomendacja uznaniowa). W leczeniu chorych na ZBN stosuje się także golimumab, ale dane dla tego leku nie są wystarczające do wydania zaleceń. Nie zaleca się stosowania certolizumabu u chorych na ZBN.</p> <p>IV linia Wśród opcji stosowanych w ramach IV linii leczenia wymienia się: daklizumab, gewokizumab, tokilizumab, interferon, abatacept lub rytuksymab. Zgodnie z wynikami badań interferon alfa-2b jest skuteczny w leczeniu chorych na ZBN, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej jeden lek z grupy immunosupresyjnych.</p> <p>Szczególne grupy chorych Stosuje się steroidy podawane dożylnie, implanty z kortykosteroidami, terapię wielolekową.</p>
SUNMCN 2010	<p>Obserwacja Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej Jeśli u chorego nie występuje ani obrzęk płamki, ani zapalenie ciała szklonego, stosuje się obserwację. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie całej błony naczyniowej Obserwację chorych stosuje się, gdy nie występuje zapalenie naczyń siatkówki, obrzęk płamki ani zapalenie ciała szklonego ograniczające ostrość widzenia (bez obrzęku płamki).</p> <p>Kortykosteroidy Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej Jeśli u chorego występuje obrzęk płamki lub zapalenie ciała szklonego ograniczające ostrość widzenia (bez obrzęku płamki), należy zastosować steroidy podawane w okolicę gałki ocznej lub do ciała szklonego bądź steroidy układowe. Steroidy podawane miejscowo stosuje się, jeśli nie występuje ani obrzęk płamki, ani zapalenie ciała szklonego.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie całej błony naczyniowej</p> <p>Kortykosteroidy układowe stosuje się, gdy występuje u chorych zapalenie naczyń siatkówki (zatorowe lub nie) oraz gdy dodatkowo występuje u chorych obrzęk płamki lub zapalenie ciała szklonego ograniczające ostrość widzenia (bez obrzęku płamki).</p> <p>Zastosowanie leków immunosupresyjnych należy rozważyć m.in. w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorych wymagających ciągłego podawania kortykosteroidów w dawkach powyżej 7,5 mg/dobę; ⊗ nawrotu choroby w czasie odstawienia leczenia steroidowego; ⊗ braku skuteczności leczenia z zastosowaniem prednizolonu mimo stosowania odpowiednich dawek (należy jak najszybciej rozważyć podanie leków immunosupresyjnych); ⊗ nawrotu choroby w czasie zmniejszenia dawki leków steroidowych (chorzy zwykle wymagają zwiększenia dawki prednizolonu w celu zapewnienia szybkiej kontroli choroby). <p>Leczenie immunosupresyjne może być skuteczne przy dłuższym stosowaniu. Celem leczenia jest umożliwienie obniżenia dawki kortykosteroidów w czasie potrzymania kontroli choroby. Leczenie immunosupresyjne jest skuteczne dopiero po kilku tygodniach stosowania, dlatego też zmniejszenie dawki steroidów (prednizolonu) powinno nastąpić dopiero po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>U chorych na ZBN stosuje się następujące leki immunosupresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ azatiopryna – według wyników badań wpływa ona na kontrolę stanu zapalnego w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej i tylnej części błony naczyniowej oraz całej błony naczyniowej; ⊗ metotreksat – według wyników badań wpływa ona na kontrolę stanu zapalnego w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej i tylnej części błony naczyniowej oraz całej błony naczyniowej; ⊗ mykofenolan mofetylu – z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo lek I wyboru w ramach II linii leczenia; ⊗ cyklosporynę – stanowi I linię leczenia w przypadku zapalenia naczyń siatkówki w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady czy współczulnego zapalenia gałki ocznej; ⊗ takrolimus – z uwagi na skuteczność i bezpieczeństwo lek I wyboru w ramach II linii leczenia. Takrolimus stanowi także I linię leczenia w przypadku zapalenia naczyń siatkówki w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady czy współczulnego zapalenia gałki ocznej; ⊗ cyklofosfamid. <p>W przypadku uzyskania kontroli choroby, leczenie immunosupresyjne kontynuuje się przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Leczenie biologiczne odgrywa obecnie rolę w leczeniu chorych opornych na leczenie konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, u których występuje ZBN zagrażające utracie wzroku. Mogą one być stosowane jako środki służące do ograniczenia dawki steroidów (poniżej 7,5 mg), w sytuacji, gdy inne leki immunosupresyjne są słabo tolerowane bądź gdy stan zapalny nie jest kontrolowany. Obecnie leki biologiczne nie powinny być stosowane w ramach I linii leczenia z uwagi na brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa.</p> <p>Z grupy leków biologicznych stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab; ⊗ infliksymab; ⊗ interferon alfa;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ daklizumab; ⊗ alemtuzumab ⊗ rytuksymab (jako lek ograniczający dawkę steroidów lub jako terapia indukcyjna); ⊗ anakinrę (jako lek ograniczający dawkę steroidów lub jako terapia indukcyjna). <p>Obecnie etanercept nie jest zalecany w leczeniu chorób narządu wzroku, w tym ZBN.</p> <p>Terapia wielolekowa</p> <p>Połączenie działania kilku leków opartych na różnych mechanizmach może być skuteczną opcją terapeutyczną. W praktyce zwykle łączy się leki immunosupresyjne z podawanym doustnie prednizolonem (wyjątek stanowi interferon, który działa skuteczniej w monoterapii).</p>

*dowody wysokiej jakości – mało prawdopodobne, by dalsze badania zmieniły przewidywany efekt leczenia; dowody umiarkowanej jakości – istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przewidywany efekt leczenia i mogą go zmienić; dowody niewystarczającej jakości – bardzo prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przewidywany efekt leczenia i mogą go zmienić, gdyż przewidywany wpływ leczenia jest związany z dużą niepewnością; silna rekomendacja – gdy istnieje pewność, że korzystny wpływ interwencji przewyższa (lub nie) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; rekomendacja uznaniowa – gdy stosunek korzyści do ryzyka jest mniej pewny, ponieważ dostępne dowody są niskiej jakości lub dowody wskazują, że korzyści z leczenia są porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

U części chorych w Europie występuje idiopatyczne zapalenie błony naczyniowej ograniczone jedynie do tylnej części oka – wówczas mogą oni być leczeni wyłącznie przez lekarzy okulistów. Jednak u znacznej grupy chorych występują objawy układowe lub choroba jest oporna na leczenie bądź ma ciężkie nasilenie. Wówczas konieczne może być zastosowanie leków biologicznych. Lekarze specjaliści zajmujący się chorobami siatkówki często mają obawy przed przepisywaniem leków biologicznych, m.in. ze względu na potrzebę zastosowania tych leków poza ich zarejestrowanym wskazaniem. Dlatego też zgodnie z opiniami ekspertów opieka nad chorymi, u których występuje zapalenie błony naczyniowej (część tylna błony), wymaga często współpracy ze strony lekarza okulisty specjalizującego się z chorobach siatkówki i/lub zapaleniu błony naczyniowej oraz innych lekarzy klinicystów posiadających doświadczenie w terapii immunologicznej np. reumatologów, onkologów czy internistów [69].

Z nieformalnych źródeł (internetowe fora przeznaczone dla chorych wymieniających swoje doświadczenia dotyczące leczenia ZBN) można wywnioskować, że w Polsce chorzy na ZBN najczęściej leczeni są przez okulistów. Niejednokrotnie chorzy są także hospitalizowani. Jeśli ZBN jest prawidłowo rozpoznane, wówczas u chorego wykonuje się badania, których celem jest próba zidentyfikowania przyczyny choroby, np. MIZS, choroba Leśniowskiego-Crohna. W przypadku braku określenia przyczyny stwierdza się idiopatyczne ZBN. Wielu chorych jest jednak rozpoznawanych nieprawidłowo, przez co nie jest możliwe podanie im właściwego leczenia. Natomiast chorzy, u których rozpoznano choroby układowe przyczyniające się do rozwoju ZBN, będących pod opieką innego niż okulista lekarza specjalisty, np. reumatologa, możliwe jest zastosowanie leczenia biologicznego (jeśli chory kwalifikuje się do programu lekowego np. w leczeniu MIZS) lub leczenia immunosupresyjnego.

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁰.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁰ [REDACTED]

[Redacted content]

Szczegółową opinię zaprezentowano w załączniku (rozdział 10.1). Nazwisko eksperta, którego opinię przedstawiono zostało utajnione.

4. Interwencja – adalimumab

Opis interwencji został wykonany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira®* [15].

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. Lek Humira® dostępny jest w dawce 40 mg/0,8 ml lub 40 mg/0,4 ml w postaci: roztworu do wstrzykiwań (do stosowania u dzieci), roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej i roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

4.1. Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Humira® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- ⊗ **zapalenie błony naczyniowej oka** – w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u chorych u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe;
- ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- ⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:
 - ⊗ wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
 - ⊗ zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- ⊗ osiowa spondyloartropatia:
 - ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
 - ⊗ osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa);
- ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów;
- ⊗ łuszczyca;
- ⊗ łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- ⊗ ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;
- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W dokumencie *CHMP 2017* [22] zamieszczono informację o przyznaniu nowego wskazania dla produktu leczniczego Humira® tj. w leczeniu przewlekłego, nieinfekcyjnego ZBN u dzieci. W dokumencie *CHMP 2017a* [23] przedstawiono natomiast informację o rejestracji produktu leczniczego Humira® we wskazaniu: łuszczyca paznokci o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do rozpoczęcia terapii układowej. W obu dokumentach wskazano na konieczność aktualizacji ChPL i ulotki w związku z nowymi wskazaniami.

4.2. Działanie leku

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) adalimumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), kod ATC: L04AB04.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem TNF oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF przez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem leczniczym Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt leczniczy Humira® jest wskazany. Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® u dorosłych chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka wynosi początkowo 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka jest 40 mg podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu

leczenia wyłącznie produktem leczniczym Humira® jest ograniczone. Leczenie produktem leczniczym Humira® można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Humira®, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Chorzy w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Humira® w tych populacjach chorych. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Dla chorych, którym należy podać pełną dawkę 40 mg, produkt jest dostępny we wstrzykiwaczu 40 mg i w ampułko-strzykawce 40 mg.

4.4. Przeciwwskazania

Spośród przeciwwskazań do stosowania adalimumabu wymienia się:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ czynną gruźlicę lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne;
- ⊗ umiarkowaną i ciężką niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA¹¹).

¹¹ NYHA, ang. *New York Heart Association* – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

4.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem leczniczym Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U chorych narażonych na gruźlicę i chorych, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Humira®. Chorych, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki,

inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Humira®.

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną

gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem leczniczym Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu leczniczego Humira® ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie / utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych, przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) – takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV, otrzymujących antagonistę TNF, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicielei HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu leczniczego Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Humira®, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira® rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Humira®. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu leczniczego Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem leczniczym Humira® nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Humira® do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu leczniczego Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu leczniczego Humira®. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem leczniczym Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u tych chorych.

Wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą fotochemioterapii klasycznej, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Humira®. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u chorych z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu leczniczego Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym produkt leczniczy Humira® należy zalecić, aby natychmiast

zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira®.

Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Produkt leczniczy Humira® jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Humira® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem leczniczym Humira® może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem leczniczym Humira® na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem leczniczym Humira® u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał

przeciw dwuniciowemu kwasowi deoksyrybonukleinowemu jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem leczniczym Humira®.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD¹² lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Humira® należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt leczniczy Humira® nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

¹² DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

Chorzy w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem leczniczym Humira® chorych powyżej 65. r.ż. (3,7%) była większa, niż u chorych poniżej 65. r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u chorych przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt leczniczy Humira® podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu leczniczego Humira® bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu adalimumabu i anakinry oraz adalimumabu i abataceptu.

4.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym. Stosowanie środków zapobiegania ciąży przez mężczyzn i kobiety

Kobietom w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Humira® w okresie ciąży są ograniczone. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogenego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu.

Ze względu na hamujące działanie na TNF-alfa, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu. Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.8. Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Nosicielei HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu dokładnie należy monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

4.9. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Humira® jest finansowany w Polsce we wskazaniach innych niż rozpatrywane w niniejszym raporcie, w ramach *Programów lekowych*:

- ⊗ *leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50);*
- ⊗ *leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);*
- ⊗ *leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);*
- ⊗ *leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45);*
- ⊗ *leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) [40].*

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)*.

4.10. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym

W odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdziale 3.7.1, wskazano, że leki steroidowe są stosowane w analizowanej populacji chorych w ramach I linii leczenia, zaś leki z grupy anty-TNF, w tym adalimumab, zalecane są w ramach II lub III linii leczenia chorych na ZBN jako leczenie ograniczające użycie kortykosteroidów. Zgodnie z opinią przedstawioną w dokumencie wydanym przez EMA (*ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków*) w 2016 roku, produkt leczniczy Humira® powinien być stosowany w ramach II linii leczenia, gdyż lek ten ma udowodnioną skuteczność w II linii leczenia chorych na ZBN (terapia pozwalająca na zmniejszenie dawki kortykosteroidów). Takie umiejscowienie ADA w schemacie terapeutycznym jest także właściwe pod względem profilu bezpieczeństwa ADA [24].

4.11. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu ZBN

4.11.1. Rekomendacje zagraniczne

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹³, wydanych przez zagraniczne organizacje. Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych wydanych dla adalimumabu stosowanego w populacji docelowej.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Adalimumab	HAS ¹⁴	2017 [63]
	AWTTC ¹⁵	2016 [59]
	SMC ¹⁶	2016 [76]
	NHS	2015 [71]
	GMMMG ¹⁷	2013 [62]

W 2017 roku HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania adalimumabu u chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. W rekomendacji wskazano, że opiniowana technologia wykazuje korzystny wpływ w zakresie leczenia chorych z analizowanej populacji.

W dokumencie wydanym przez AWTTC w 2016 roku zarekomendowano finansowanie adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na oporną postać ZBN o ciężkim stopniu nasilenia. W uzasadnieniu podkreślono, że wyniki badań III fazy wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia u chorych stosujących adalimumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń w zakresie profilu bezpieczeństwa dla adalimumabu w analizowanej populacji chorych. Adalimumab stanowi nową opcję terapeutyczną dla opornych na leczenie chorych na ZBN.

SMC w 2016 roku wydał negatywną rekomendację dla finansowania adalimumabu w omawianym wskazaniu, ze względu na niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku.

¹³ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

¹⁴ fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

¹⁵ ang. *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre* – Centrum Terapeutyczne i Toksykologiczne w Walii, wykonujące ocenę technologii medycznych

¹⁶ ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

¹⁷ ang. *Greater Manchester Medicines Management Group* – grupa tworząca rekomendacje w Wielkiej Brytanii

W 2013 roku adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację wydaną przez GMMMG. W rekomendacji tej zalecono zastosowanie adalimumabu jako leku I wyboru w ramach III lub IV linii leczenia tj. po steroidoterapii i lekach immunosupresyjnych (w tym stosowanych w ramach terapii skojarzonych).

W dokumencie *NHS 2015a* wskazano na skuteczność terapii anty-TNF popartą badaniami naukowymi. Jednak specjalistyczne leki z grupy anty-TNF, adalimumab oraz infliksymab, nie są wskazane, ze względu na niedostateczne dowody popierające rutynowe stosowanie u chorych na nawracające ZBN o nasileniu ciężkim. W oświadczeniu wydanym przez Królewskie Kolegium Okulistów Wielkiej Brytanii (ang. *The Royal College of Ophthalmologists*) znajduje się informacja, że decyzja ta obowiązuje wyłącznie w Królestwie Anglii, a chorzy, którzy rozpoczęli leczenie przed wprowadzeniem nowych przepisów, kontynuują je. Jednocześnie podkreślono, że nadal istnieje w uzasadnionych przypadkach możliwość leczenia wg indywidualnego schematu [77].

Odnaleziono również draft dokumentu wydanego w listopadzie 2015 przez agencję oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) [67], w którym omówiony został zakres planowanej oceny kosztu-efektywności różnych terapii w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej (części pośredniej, tylnej oraz całej błony naczyniowej), w tym adalimumabu. Z informacji zamieszczonych na stronie internetowej organizacji wynika, że publikacja rekomendacji zaplanowana jest na lipiec 2017 roku [68]. Odnaleziono także dokument wydany przez PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) w 2017 roku wskazujący, że zasadność finansowania terapii adalimumabem w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) podlega obecnie ocenie. Nie wskazano jednak planowanej daty wydania rekomendacji [73]. Dodatkowo w czasie przeszukiwania zasobów internetowych odnaleziono dokument wydany w 2014 roku przez ministerstwo zdrowia dla prowincji Ontario [66], w którym wskazano, że obecnie prowadzona jest ocena wniosku o finansowanie adalimumabu w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Odnaleziono także sprawozdanie ze spotkania *Joint Formulary Committee* w 2013 roku [64], w którym wskazano na zasadność stosowania adalimumabu w formie podskórnych iniekcji u chorych, u których występuje zapalenie błony naczyniowej (część tylna błony).

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) opornego na leczenie

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adalimumab	HAS 2017	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.	W oparciu o przedstawione dowody Komisja pozytywnie opiniuje włączenie na listę leków refundowanych produktu leczniczego Humira® w analizowanym wskazaniu. Komisja uważa, że opiniowana technologia wykazuje istotne korzyści w analizowanej populacji chorych.
	AWTTC 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na oporną postać ZBN (o ciężkim stopniu nasilenia).	Rekomendowane jest finansowanie adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na oporną postać ZBN o ciężkim stopniu nasilenia. Wyniki badań III fazy wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia u chorych stosujących adalimumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń w zakresie profilu bezpieczeństwa. Adalimumab stanowi nową opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na ZBN, opornych na leczenie.
	SMC 2016	Negatywna (brak wniosku podmiotu odpowiedzialnego)	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	Powodem negatywnej rekomendacji jest niezłożenie wniosku w analizowanym wskazaniu przez podmiot odpowiedzialny. Obecnie NICE jest natomiast w trakcie oceny adalimumabu w omawianym wskazaniu, jednakże z uwagi na znaczący czas do momentu opublikowania dokumentu przez NICE, rekomendacja SMC nie może zostać wydana.
	NHS 2015	Negatywna	Dorośli chorzy na zapalenie błony naczyniowej o nasileniu ciężkim, oporni na leczenie konwencjonalne.	Specjalistyczne leczenie adalimumabem nie jest rekomendowane w analizowanej populacji ze względu na brak wystarczających dowodów popierających jego rutynowe stosowanie.
	GMMMG 2013	Pozytywna	Dorośli chorzy na zapalenie błony naczyniowej oporni na leczenie.	Adalimumab (lek I wyboru) jest rekomendowany w analizowanej populacji chorych jako III lub IV linia leczenia tj. po steroidoterapii i lekach immunosupresyjnych (w tym stosowanych w ramach terapii kombinowanych). Leczenie powinno się odbywać pod

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w zastosowaniu leków biologicznych np. reumatologa.

4.11.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 7 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [53]
Cyklofosamid	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [54]
Cyklosporyna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [51]
Sulfasalazyna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [56]
Metotreksat	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [55]
Prednizon	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014 [57]
Azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna, takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [52]

W opinii wydanej w 2016 roku Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających azatioprynę we wskazaniach innych niż określone w ChPL, w tym w chorobach autoimmunizacyjnych. W uzasadnieniu wskazano, że stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Pomimo niskiej jakości dowodów skuteczności azatiopryny, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność.

W pozytywnej opinii wydanej w 2016 roku dla cyklofosamidu wskazano, że wyniki badań niskiej jakości wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających cyklofosamid w skojarzeniu z innymi lekami (bortezomidem, deksametazonem, rytuksymabem lub talidomidem) w leczeniu amyloidozy i chorób autoimmunizacyjnych.

W opinii wydanej w 2016 roku Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających cyklosporynę we wskazaniach innych niż

¹⁸ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

określone w ChPL, w tym w chorobach autoimmunizacyjnych. W uzasadnieniu wskazano, że istnieją dowody (średniej jakości) na efektywność cyklosporyny w tych wskazaniach.

Pozytywne opinie wydano także odpowiednio w 2016 i 2015 roku dla sulfasalazyny i metotreksatu. W uzasadnieniu opinii dla metotreksatu podkreślono, że metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego, wykazującym działanie cytotoksyczne i immunomodulujące. Wykazuje on skuteczność w leczeniu szeregu schorzeń autoimmunizacyjnych i jest stosowany głównie u chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie kortykosteroidami. Jego skuteczność kliniczną w omawianych wskazaniach dokumentują liczne publikacje naukowe oraz przeglądy tych prac.

W 2014 roku pozytywną opinię otrzymał prednizon. W dokumencie wskazano, że Rada podtrzymuje opinię na temat finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w ChPL zawierających substancję czynną prednisonum. Radzie nie są znane nowe dowody na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.

W opinii z 2013 roku Rada Przejrzystości AOTMiT uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. W uzasadnieniu wskazano, że wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w ChPL. Za niezasadne uznano dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.</p> <p>Uzasadnienie: „Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Pomimo niskiej jakości dowodów skuteczności azatiopryny, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność. Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu azatiopryny jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności. Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzili zasadność dalszego jej finansowania.”</p>
Cyklofosfamid	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku zawierającego substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”</p> <p>Uzasadnienie: „Wyniki badań niskiej jakości wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w skojarzeniu z innymi lekami (bortezomidem, deksametazonem, rytuksymabem lub talidomidem) w leczeniu amyloidozy i chorób autoimmunizacyjnych. Stosowanie cyklofosfamidu w powyższych wskazaniach w schematach trójlekowych jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi i opinią ekspertów. Należy również</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				dodać, że jest to lek niezbyt drogi i stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat”.
Cyklosporyna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2016	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną <i>ciclosporinum</i>, we wskazaniach innych niż określone w ChPL (choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL, zespół Alporta z białkomocze u dzieci do 18 roku życia, anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia”</p> <p>Uzasadnienie: „Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (...). Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w wyżej wymienionych wskazaniach.”</p>
Sulfasalazyna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2016	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sulfasalazinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.</p> <p>Uzasadnienie: „Sulfasalazyna jest klasycznym lekiem stosowanym w terapii chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, innych niż określone w ChPL.”</p>
Metotreksat	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2015	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	<p>Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”.</p> <p>Uzasadnienie: Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego, wykazującym działanie cytotoksyczne i immunomodulujące. Wykazuje on skuteczność w leczeniu szeregu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				schorzeń autoimmunizacyjnych i jest stosowany głównie u chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie kortykosteroidami. Jego skuteczność kliniczną w omawianych wskazaniach dokumentują liczne publikacje naukowe oraz przeglądy tych prac. Eksperti kliniczni podkreślają, że dane z piśmiennictwa wskazują na większą biodostępność podawanego podskórnie metotreksatu oraz bardziej przewidywalny profil stężenia leku w organizmie. Za istotną dla chorych uważają wygodę stosowania podskórnej formy leku. Uważają za zasadne finansowanie metotreksatu w omawianych wskazaniach”.
Prednizon	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2014	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rekomendacja: „Rada podtrzymuje opinię na temat finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w ChPL zawierających substancję czynną prednisonum”. Uzasadnienie: „Radzie nie są znane nowe dowody na temat przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.”
Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna, takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2013	Pozytywna/ Negatywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rekomendacja: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”. Uzasadnienie: „Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi”.

5. Komparatory

5.1. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [44] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) następujących opcji terapeutycznych:

- ⊕ **kortykosteroidy** (miejscowe, w postaci iniekcji okołogałkowych lub śródgałkowych bądź jako leczenie układowe np. prednizon, triamcynolon, deksametazon) – zalecane głównie jako I linia leczenia;
 - ⊕ **leki immunosupresyjne** (m.in. cyklosporyna, mykofenolan, azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid, takrolimus) – zalecane u chorych z ZBN o szczególnie ciężkim nasileniu (nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami, wymagających stosowania kortykosteroidów w dawkach powyżej 10 mg/dobę), w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem kortykosteroidów lub w przypadku nawrotu po kortykosteroidach. Leczenie to stosowane jest często jako środki ograniczające stosowanie kortykosteroidów;
 - ⊕ **leki biologiczne** (m.in. infliksymab, adalimumab, etanercept, interferon, daklizumab, rytuksymab, alemtuzumab) – adalimumab i infliksymab zalecane są u chorych
-

z zapaleniem błony zagrażającym utratą wzroku, zapaleniem opornym na leczenie z zastosowaniem tradycyjnych leków immunosupresyjnych lub w przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy i nawrotu choroby w czasie obniżania dawki steroidów. Mogą być stosowane w ramach II lub III linii leczenia. Etanercept można rozważyć w przypadku braku tolerancji infliksymabu i adalimumabu w przebiegu choroby Behçeta;

- ⊕ **zabiegi chirurgiczne, np.** witrektomia oraz inne zabiegi, np. fotokoagulacja, krioterapia – stosowane m.in. w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej oraz chorych z obrzękiem płamki jako III linia leczenia (po leczeniu immunosupresyjnym i biologicznym).

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 3.7.1 stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest niewielka. W przypadku chorych na ZBN o szczególnie ciężkim nasileniu (nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami, wymagających stosowania kortykosteroidów w dawkach powyżej 10 mg/dobę), w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem kortykosteroidów lub w przypadku nawrotu po kortykosteroidach zaleca się zastosowanie leków immunosupresyjnych. Jednocześnie w ramach leczenia dąży się u chorych do ograniczenia stosowanych leków steroidowych.

W odnalezionych wytycznych klinicznych, wskazano że leki steroidowe są stosowane w ramach I linii leczenia chorych na ZBN, zaś leki immunosupresyjne oraz leki z grupy anty-TNF, w tym adalimumab, zalecane są w ramach II lub III linii (dotyczy tylko leków z grupy anty-TNF) leczenia chorych na ZBN. Zasadność umiejscowienia adalimumabu w schemacie terapeutycznym jako II linii leczenia podkreślono w dokumencie *EMA 2016*, w którym wskazano że takie umiejscowienie ADA popierają wyniki badań klinicznych wskazujące na skuteczność ADA u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na kortykosteroidy oraz jako środka ograniczającego zastosowanie kortykosteroidów. Takie umiejscowienie ADA jest także spójne z profilem bezpieczeństwa leku i zaleceniami panelu ekspertów [24]

W związku z powyższym uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla adalimumabu powinny być inne leki biologiczne oraz leki immunosupresyjne.

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.* [40] żaden z leków biologicznych nie jest

obecnie leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Dodatkowo (oprócz adalimumabu) żaden z nich nie posiada wskazania w analizowanej populacji chorych.

Wśród leków immunosupresyjnych wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania u chorych z populacji docelowej: cyklosporyny, azatiopryny, mykofenolanu, metotreksatu, cyklofosfamidu i takrolimusu. Wśród wymienionych leków cyklosporyna w Polsce jest wskazana i finansowana m.in. w leczeniu endogennego zapalenia błony naczyniowej. Pozostałe leki są finansowane m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁹.

Witrektomia mogłaby stanowić potencjalny komparator dla adalimumabu, jednak wskazania dotyczące zastosowania witrektomii nie są jednoznaczne, np. według części wytycznych jest to opcja, którą stosuje się jako leczenie po terapii immunosupresyjnej i biologicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym uznano, że witrektomia nie stanowi komparatora dla adalimumabu w analizowanym wskazaniu.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odnalezionych dokumentach opisujących aktualne wytyczne kliniczne, jako zalecane kortykosteroidy w ocenianym wskazaniu wymieniono prednizon, prednizolon, deksametazon, metyloprednizolon, triamcynolon oraz fluocynolon. Prednizon, prednizolon, deksametazon, metyloprednizolon, triamcynolon finansowane są w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a jednym ze wskazań dla wszystkich tych leków jest leczenie procesów

¹⁹ w rozdziale 4.11.2 wskazano, że odstąpiono od dalszego finansowania takrolimusu m.in. we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej inne niż określone w ChPL, być może jednak lek ten nadal jest stosowany w tym wskazaniu pełnopłatnie

zapalnych, w tym zapalenia błony naczyniowej. Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie u chorych z populacji docelowej fluocynolonu jako implantu do ciała szklistego. W Polsce dopuszczony do obrotu jest 1 produkt leczniczy zawierający fluocynolon w postaci implantu [47]. Produkt leczniczy Iluvien® jest w Polsce wskazany do stosowania jedynie w leczeniu zaburzeń widzenia związanych z przewlekłym cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej [16]. W związku z tym uznano, że lek ten nie jest stosowany w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej). Dlatego też, spośród kortykosteroidów wymienionych w wytycznych klinicznych, za stosowane w leczeniu chorych z populacji docelowej uznano deksametazon, prednizon, prednizolon, triamcynolon i metyloprednizolon.

Podsumowując, w populacji dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe, **komparatorem dla adalimumabu jest:**

- ⊗ **kontynuacja stosowanego uprzednio leczenia steroidowego (leczenie zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce);**
- ⊗ **najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), w ramach, którego chorzy stosują terapię immunosupresyjną (leczenie zalecane w wytycznych klinicznych).**

5.2. Opis komparatorów

5.2.1. Leki immunosupresyjne

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę leków immunosupresyjnych wskazanych jako komparatory dla adalimumabu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 12.
Charakterystyka leków immunosupresyjnych wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Leki immunosupresyjne					
Azatiopryna L04AX01 [9]	Data rejestracji: 8.11.1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Sp. z o.o.	Azatiopryna jest pochodną imidazaolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasileniu odpowiedzi immunologicznej.	Azatiopryna stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami, zazwyczaj kortykosteroidami. Azatiopryna wskazana jest m.in. ⊗ w chorobach o podłożu autoimmunologicznym np. toczeń rumieniowaty, przewlekła oporna płamica małopłytkowa ⊗ w przeszczepieniu narządów np. nerek lub serca.	W innych wskazaniach niż przeszczepienie lek stosuje się w dawce dobowej wynoszącej od 1 do 3 mg/kg mc.	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Cyklofosfamid L01AA01 [13]	Data rejestracji: 1.09.1993 r. Podmiot	Cyklofosfamid ma działanie cytotoksyczne. Dochodzi do interakcji	Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w	W leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	jego alkilujących metabolitów z kwasem deoksyrybonukleinowym. W efekcie opóźnieniu ulega faza G2 w cyklu komórkowym.	poniżej wymienionych jednostkach chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ białaczki; ⊗ chłoniaki złośliwe; ⊗ lite guzy wywołujące przerzuty lub bez przerzutów; ⊗ leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów. 	120 do 240 mg/m ² powierzchni ciała) na dobę. W leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m ² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni.	wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne . Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Cyklosporyna L04AD01 [14]	Data rejestracji: 23.07.2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. Z wszystkich dostępnych danych wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka; ⊗ zespół nerczycowy; ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów; ⊗ łuszczyca; ⊗ atopowe zapalenie skóry; ⊗ przeszczepianie narządów mięszszowych, przeszczepianie szpiku. 	Ze względu na znaczące różnice we wchłanianiu i wydalaniu cyklosporyny oraz możliwość interakcji farmakokinetycznych, dawkę należy stopniowo dostosować zgodnie z odpowiedzią na leczenie i tolerancją leku indywidualnie u każdego chorego. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL . Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.
Metotreksat L01BA01 [17]	Data rejestracji: 10.11.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego. Zapobiega proliferacji komórek w komórkach szybko proliferujących np. komórkach nowotworowych.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy popolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa); ⊗ choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów; 	Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy popolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne – dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			⊕ skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.	metotreksatu podawanego doustnie.	innych niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.
Mykofenolan mofetylu L04AA06 [10]	Data rejestracji: 14 lutego 1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited	Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych. Ma działanie cytostatyczne.	W skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.	Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Po przeszczepieniu serca zalecana dawka wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).	Tak , ryczałt we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu naczynionego bądź szpiku, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności.
Takrolimus L04AD02 [8]	Data rejestracji: 23.04.2007 r., Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma Europe B.V.	Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.	Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.	Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.	Tak , ryczałt we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, dodatkowo m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia;

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk i Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [8, 9, 10, 11,13, 14, 17 40]

5.2.2. Kontynuacja leczenia steroidowego

Jako komparator odpowiadający aktualnej praktyce klinicznej w Polsce uznano kontynuację leczenia uprzednio stosowanym kortykosteroidem.

Należy przy tym pamiętać, iż zgodnie z wytycznymi terapia ta nie powinna być stosowana w omawianej populacji, z uwagi na brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, konieczność zmniejszenia dawki tych leków lub przeciwwskazania do ich stosowania. Niemniej jednak stanowi odwzorowanie obecnej praktyki klinicznej w Polsce, z uwagi na ograniczoną dostępność odpowiedniego leczenia oraz niewielkie doświadczenie lekarzy okulistów w terapii chorych na ZBN.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis ww. kortykosteroidów.

Tabela 13.

Charakterystyka leków steroidowych wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej

Substancja czynna	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Leki steroidowe					
Deksametazon S01BA01 [19]	Data rejestracji: 27.07.2010r. Podmiot odpowiedzialny: Allergan Pharmaceuticals Ireland	Deksametazon — silnie działający kortykosteroid — powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny.	Produkt leczniczy Ozurdex® wskazany jest u chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki, z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu; chorych z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, <u>chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.</u>	Dawki ustalane są indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji chorego na leczenie. Jeżeli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna reakcja na leczenie należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów. Dorośli: zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. Lek podawany jest doustnie.	Tak , we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: Dodatkowo: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja Poziom odpłatności: Ryczałt
Metylprednizolon H02 AB 04 [18]	Data rejestracji: 15.10.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation	Metylprednizolon jest silnym steroidem przeciwzapalnym. Jego działanie przeciwzapalne jest silniejsze niż działanie prednizolonu, a także powoduje mniejszą retencję sodu i wody niż prednizolon.	Produkt leczniczy Metylpred® wskazany jest m.in. ogólnoustrojowym leczeniu ciężkich, ostrych i przewlekłych alergicznych i zapalnych chorób oczu, zakażenia przedniego odcinka oka, półpaścu ocznym (kiedy kortykosteroid jest łączony z odpowiednim lekiem przeciwwirusowym), zapaleniu rogówki, zapaleniu nerwu wzrokowego (zapalenie nerwów wzrokowych), <u>zapaleniu błony naczyniowej oka</u> , zapaleniu tęczówki, zapaleniu tęczówki i ciała rzęskowego, zapaleniu naczyń i siatkówki, zapaleniu współczulnym błony naczyniowej oka.	Dawka początkowa wynosi od 10 do 500 mg, w zależności od leczonego schorzenia. Duże dawki mogą być konieczne okresowo w leczeniu ciężkich, ostrych zaburzeń.	Tak , we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: Ryczałt lub 50%

Substancja czynna	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Prednizolon H 02A B0 [11]</p>	<p>Data rejestracji: 17.02.1972 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p>	<p>Wykazuje silne działanie przeciwzapalne. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.</p>	<p>Produkt leczniczy Encortolon® jest wskazany w leczeniu chorób oczu (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne, w tym również <u>zapalenia błony naczyniowej</u>). Prednizolon wskazany jest również w leczeniu zaburzeń endokrynologicznych, chorobach alergicznych o ciężkim przebiegu (oporne na inne metody leczenia), kolagenozach w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące, w chorobach dermatologicznych, przewodu pokarmowego – w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane), hematologicznych, nowotworowych – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym, w zespole nerczycowym, chorobach neurologicznych, chorobach układu oddechowego, chorobach reumatycznych (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia) oraz niereumatycznych chorobach układu kostno-stawowego.</p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu działania należy ją stopniowo zmniejszać. Także przed planowanym odstawieniem leku. Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p>	<p>Tak, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji , dodatkowo w: autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby u dzieci do 18. roku życia; autoimmunizacyjnym zapaleniu trzustki u dzieci do 18. roku życia; eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18. roku życia; w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

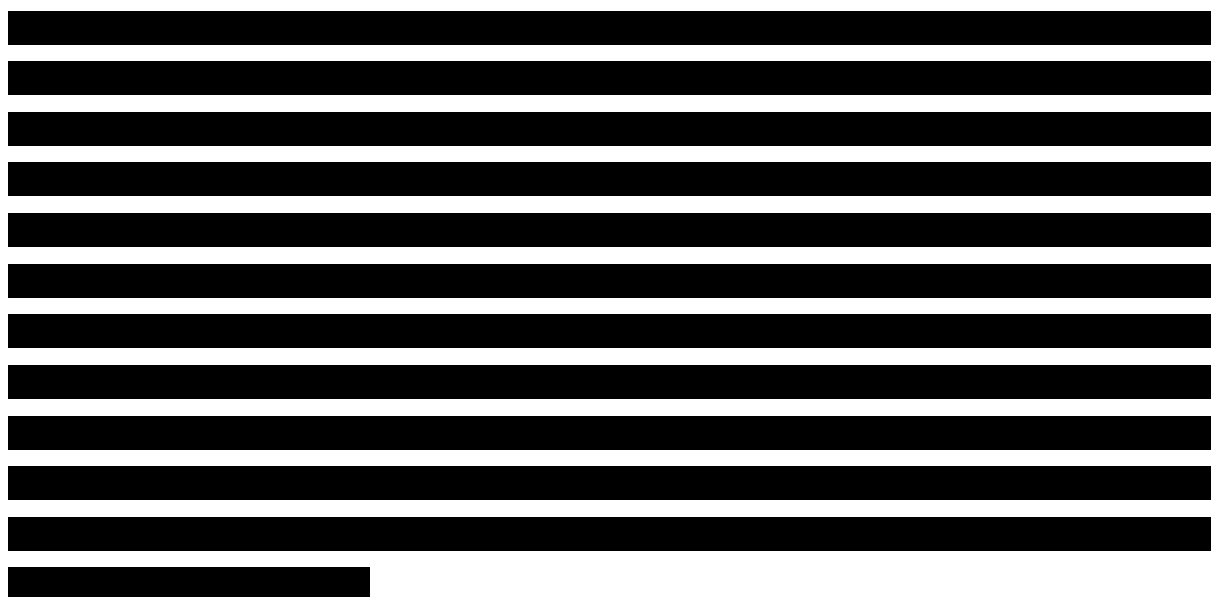
Substancja czynna	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Prednizon H02 AB 07 [12]</p>	<p>Data rejestracji: 28.08.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p>	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym.</p>	<p>Produkt leczniczy Encorton® jest wskazany w leczeniu chorób oczu (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne, w tym również <u>zapalenia błony naczyniowej</u>). Prednizon wskazany jest również w leczeniu chorób układu endokrynnego, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu (opornych na inne metody leczenia), kolagenoz (w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące), chorobach skóry i błon śluzowych, przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane), układu krwiotwórczego, w chorobach nowotworowych (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), chorobach neurologicznych, chorobach układu oddechowego oraz w chorobach reumatycznych (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia).</p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę</p>	<p>Tak, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo w: eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18. roku życia; miastenii; zespole miastenicznym; miopatii zapalnej; neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego); obturacyjnej chorobie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; chorobach autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stanie po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p> <p>A także w nowotworach złośliwych</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatny</p>

Substancja czynna	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Triamcynolon H 02 AB 08 [20]	Data rejestracji: 03.05.1969 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Triamcynolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, fluorowaną pochodną prednizolonu o silnym działaniu przeciwzapalnym.	Produkt leczniczy Polcortolon® jest wskazany w leczeniu chorób oczu (ciężkie ostre i przewlekłe procesy zapalne, <u>w tym również zapalenia błony naczyniowej</u>). Triamcynolon jest również wskazany w leczeniu chorób układu endokrynnego, chorób reumatycznych, kolagenoz (w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące), chorób skóry i błon śluzowych, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, chorób układu oddechowego, układu krwiotwórczego, chorób nowotworowych (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), obrzęków, chorób przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane) oraz chorób neurologicznych.	Dawki ustala się indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i reakcji chorego na leczenie. Na ogół zaleca się podawanie leku raz na dobę, rano, zgodnie z rytmem dobowym. W niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie triamcynolonu. Dorośli: Zazwyczaj podaje się od 4 mg do 48 mg na dobę.	Tak , we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%

Zródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk* i *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [11, 12, 18, 19, 20, 40]

6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej należy do grupy chorób zagrażających utratą wzroku. ZBN charakteryzuje się wewnątrzgałkowym stanem zapalnym występującym jako pojedyncza jednostka chorobowa lub jako objaw towarzyszący przebiegowi chorób układowych. Szacuje się, że ZBN jest przyczyną 10-15% przypadków utraty wzroku w krajach zachodnich. Kortykosteroidy stanowią obecnie podstawę leczenia ZBN. Ich długotrwałe stosowanie jest jednak ograniczone z uwagi na występowanie miejscowych i układowych działań niepożądanych [28]. Chorzy na nieinfekcyjne ZBN są zatem narażeni na wystąpienie powikłań w przypadku niekontrolowanego stanu zapalnego lub na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w przypadku przewlekłej terapii steroidowej. Wśród leków immunosupresyjnych u chorych na ZBN może aktualnie zastosowana być m.in. cyklosporyna, jednak jej podawanie jest ograniczone z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym u chorych na ZBN istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznej metody leczenia, umożliwiającej jednoczesne zmniejszenie dawki kortykosteroidów [24, 29]. Umożliwienie chorym zmniejszenia dawki kortykosteroidów przy jednoczesnym utrzymaniu choroby w fazie nieaktywnej jest kluczowe w analizowanej populacji chorych. Oporność na terapię steroidową lub stroidozależność występuje bowiem u ok. 26% chorych na ZBN.



7. Efekty zdrowotne

AOTMiT zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie klinicznie punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Leczenie ZBN ma 3 główne cele: wyciszenie stanu zapalnego, zapobieganie nawrotowi stanu zapalnego oraz redukcję działań niepożądanych związanych z długoterminowym stosowaniem kortykosteroidów [38].

W ramach analizy klinicznej dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ niepowodzenie leczenia (powstanie nowych aktywnych zmian zapalnych, pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, zwiększenie zamglenia ciała szklanego);
- ⊗ wystąpienia obrzęku płamki;
- ⊗ wpływ upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na jakość życia chorego (VFQ);
- ⊗ wyciszenie choroby;
- ⊗ produktywność;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w

zakresie kontroli stanu zapalnego) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

W *Analizie klinicznej*, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1],

Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [41] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [27].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne – etap I		
Populacja	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.
Interwencja	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®: „Adalimumab podawany podskórnym. <u>Dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, ADA podawany jest w dawce 40 mg co drugi tydzień.</u> Leczenie produktem Humira® można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira®, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.”	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Bazy główne – II etap		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.
Interwencja	Zgodnie z ChPL Humira®: „Adalimumab podawany podskórnym. Dawka początkowa wynosi 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, ADA podawany jest w dawce 40 mg co drugi tydzień. Leczenie produktem Humira® można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira®, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.”	Inna niż wymieniona.
Komparator	BSC (ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające), w ramach, którego stosuje się leki immunosupresyjne. Szczegółowy opis komparatora (w tym dawkowanie) przedstawiono w rozdziale 5.2.1.	Niezgodny z założonymi.
	<u>Leki steroidowe</u> (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon), <u>stosowane w ramach kontynuacji</u> (u chorych z populacji docelowej uprzednio w badaniu musiały być zastosowane te same kortykosteroidy (ta sama substancja czynna, postać, dawka i droga podania)). Szczegółowy opis leków steroidowych rozważanych jako komparator przedstawiono w rozdziale 5.2.2.	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Włączano m.in. następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niepowodzenie leczenia; ⊗ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka; ⊗ najlepsza skorygowana ostrość wzroku; ⊗ stopień zamglenia ciała szklonego; ⊗ obrzęk płamki; ⊗ wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych; ⊗ kontrola choroby; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne. Komentarz: materiały konferencyjne włączane będą do analizy wyłącznie w przypadku, gdy zawierają dodatkowe wyniki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy.	Niezgodne z założeniami.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO

²⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

UMC (ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla adalimumabu istnieją dwa 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania – *VISUAL I* (publikacja *Jaffe 2016*) i *VISUAL II* (publikacja *Nguyen 2016*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem BSC, w ramach którego chorzy stosowali leki immunosupresyjne. W badaniu *VISUAL I* uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentem. W badaniu *VISUAL II* uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), wymagający stosowania prednizonu w dawce od 10 do 35 mg/dobę. Dla drugiego komparatora tj. kontynuacji leczenia steroidowego prawdopodobnie konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego lub wykonanie zestawienia wyników z badań jednoramiennych bądź pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (produkt leczniczy Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Humira® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [44] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem

kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-1 H 20.0, H 30.0)*.

Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Humira® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której produkt leczniczy Humira® będzie stosowany w rozpatrywanej populacji docelowej i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej Analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Opinia eksperta nt. aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu ZBN w Polsce

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

10.2. Projekt Programu Lekowego

LECZENIE ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA (ZBN) – CZĘŚĆ POŚREDNIA, ODCINEK TYLNY LUB CAŁA BŁONA NACZYNIOWA (ICD-10 H 20.0, H 30.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji: Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Do leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria (<i>konieczne jest łączne spełnienie kryteriów przedstawionych w punkcie a i b oraz jednego z kryteriów wskazanych w punkcie c, d i e</i>).</p> <p>a) wiek chorego ≥ 18 r.ż.;</p> <p>b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej);</p> <p>c) niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce ≤ 10 mg prednizolonu (lub dawce równoważnej innego leku steroidowego) lub terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kombinacji leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni. Choroba nieaktywna definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak aktywnej zapalnej zmiany naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki; • stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN; 	<p>1. Dawkowanie: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie podając adalimumab co drugi tydzień.</p> <p>Chorzy stosujący terapię steroidową w chwili włączenia do programu powinni ją kontynuować. Dawka kortykosteroidu powinna być jednak systematycznie zmniejszana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem: W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie należy wykonać następujące badania:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej;</p> <p>b) płytki krwi (PLT);</p> <p>c) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>d) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>e) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>f) poziom kreatyniny w surowicy;</p> <p>g) białko C-reaktywne;</p> <p>h) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>i) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>j) obecność antygenu HBs;</p> <p>k) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>l) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>m) stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>n) RTG klatki piersiowej z opisem (do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>o) EKG z opisem;</p> <p>p) ocena stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz stopnia przymglenia ciała szklistego według kryteriów SUN;</p> <p>q) badanie okulistyczne z oceną najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na tablicach</p>

<ul style="list-style-type: none"> • stopień przymglenia ciała szklistego oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN; <p>d) konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby występujące w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidów lub stabilizacji po odstawieniu obu typu leków trwającej krócej niż 3 miesiące;</p> <p>e) występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.</p> <p>Do programu włączani są również chorzy, którzy byli uprzednio leczeni w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) adalimumabem, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana do momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego adalimumabu, wtedy terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W przypadku braku powikłań leczenie prowadzone powinno być 24 miesiące. Za remisję należy uznać</p>		<p>Snellena lub ETDRS, pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego, oceną dna oka i plamki żółtej w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia adalimumabem:</p> <p>1) Monitorowanie stanu miejscowego na podstawie badania okulistycznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) przed podaniem pierwszej dawki leku; b) przed podaniem 5 dawki leku z oceną skuteczności leczenia w stosunku do stanu wyjściowego; c) przed podaniem kolejnej 5 dawki leku. <p>Badanie okulistyczne powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali na tablicach Snellena lub EDTRS; • pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego; • ocenę przedniego odcinka i dna oka; • ocenę plamki w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT). <p>Kryteria oceny skuteczności. Pogorszenie oceniane jest zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Za poprawę uważa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie liczby komórek w komorze przedniej lub zmniejszenie przymglenia ciała szklistego o ≤ 2 według kryteriów SUN przy stanie początkowym większym lub równym 2; • zmniejszenia liczby komórek w komorze przedniej lub przymglenia ciała szklistego do poziomu 0 według kryteriów SUN przy stanie początkowym mniejszym niż 2;
---	--	---

brak aktywności według kryteriów SUN trwający więcej niż 3 miesiące po odstawieniu leczenia. W przypadku nawrotów pacjent może być włączony do programu zgodnie z kryteriami włączenia.

3. Kryteria wyłączenia:

W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:

- 1) niepowodzenie leczenia - wystąpienie w co najmniej 1 oku co najmniej 1 z poniższych zmian w czasie co najmniej 6 tygodni (chorzy z aktywną postacią ZBN) od rozpoczęcia terapii adalimumabem:
 - powstanie nowych aktywnych zmian zapalnych naczyńki lub siatkówki, lub naczyń siatkówki;
 - pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali względem wartości początkowej o ≥ 15 liter (≥ 3 linie wg Snellena);
 - stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz przynglenie ciała szklonego oka wynoszące $\geq 0,5$ dla pacjentów, którzy osiągnęli stopień 0 według kryteriów SUN;
 - zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przynglenie ciała szklonego o ≥ 2 stopnie lub zwiększenie z +3 na +4 według kryteriów SUN;
- 2) nadwrażliwość na adalimumab:

- zmniejszenie się lub brak aktywnych zmian zapalnych naczyńki lub siatkówki, lub naczyń siatkówki;
- poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o 3 linie według Snellena lub 15 liter na tablicy EDTRS w stosunku do wartości wyjściowych bądź stabilizację ostrości wzroku.

2) Monitorowanie stanu ogólnego na podstawie badań:

- a) przed podaniem 3 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, AlAT, AspAT);
- b) przed podaniem 5 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, AlAT, AspAT);
- c) przed podaniem kolejnej 5 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, AlAT, AspAT) – do decyzji lekarza prowadzącego;
- d) co 6 miesięcy należy wykonać próbę tuberkulinową lub test Quantiferon;
- e) co 6 miesięcy należy przeprowadzić konsultację neurologiczną z ewentualnym badaniem MRI do decyzji lekarza konsultującego.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej

<p>3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;</p> <p>4) brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosowanie się do zaleceń (uchylanie się od wykonywania badań laboratoryjnych), • nieregularne przyjmowanie leków (pominięcie 2 kolejnych dawek leku); • brak współpracy w monitorowaniu leczenia (niezgłaszanie się na wizyty kontrolne). <p>4. Przeciwwskazania do udziału w programie: W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent nie może być włączony do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywne zakażenia (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub WZW typu B); 2) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego (klasa III/IV według NYHA); 3) niestabilna choroba wieńcowa; 4) przewlekła niewydolność oddechowa; 5) przewlekła niewydolność nerek; 6) przewlekła niewydolność wątroby; 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 		<p>udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia:</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

<p>8) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</p> <p>9) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>10) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie do 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</p> <p>11) ZBN przedniej komory oka;</p> <p>12) podejrzewane lub potwierdzone zakaźne ZBN;</p> <p>13) choroidopatia pełzająca;</p> <p>14) zmętnienie rogówki lub soczewek uniemożliwiające ocenę dna oka;</p> <p>15) zaćma kwalifikowana do operacji i uniemożliwiająca monitorowanie wyników leczenia w programie przez okres 24 miesiące;</p> <p>16) niekontrolowana jaskra (brak regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego i stabilizacji zmian w polu widzenia przy ≥ 2 liczbie leków przeciwwjaskrowych) mogąca wymagać leczenia operacyjnego w ciągu 24 miesięcy;</p> <p>17) najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali $< 0,4$ według Snellena (< 20 liter EDTRS) w co najmniej jednym oku;</p> <p>18) proliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa o ciężkim przebiegu bądź istotny klinicznie obrzęk plamki żółtej z powodu retinopatii cukrzycowej;</p> <p>19) wysiękowa postać zwyrodnienie plamki związanego z wiekiem;</p>		
--	--	--

<p>20) patologie złącza szklistkowo-siatkówkowego potencjalnie prowadzące do uszkodzenia struktury plamki żółtej niezależnie od procesu zapalnego;</p> <p>21) brak przejrzystości ciała szklanego uniemożliwiający monitorowanie przebiegu leczenia;</p> <p>22) obrzęk plamki żółtej jako jedyny objaw ZBN;</p> <p>23) zapalenie nadtwardówki i twardówki.</p>		
--	--	--

10.3. Kwestionariusz VFQ-25

CZĘŚĆ I. OGÓLNY STAN ZDROWIA

1. Ogólnie Pani/Pana stan zdrowia jest:
 - Doskonały.....1
 - Bardzo dobry2
 - Dobry.....3
 - Umiarkowany.....4
 - Słaby.....5.

2. Obecnie Pani/Pana wzrok (oboje oczu), jest:
 - Doskonały.....1
 - Dobry ...2
 - Umiarkowany...3
 - Słaby...4
 - Bardzo słaby.....5
 - Całkowita utrata wzroku.....6.

3. Jak często Pan/Pani martwi się o ostrość wzroku:
 - Nie martwię się.....1
 - Odrobinę...2
 - Czasami....3
 - Przez większość czasu.....4
 - Cały czas.....5.

4. Proszę określić stopień nasilenia bólu i dyskomfortu w okolicy oczu:
 - Brak.....1
 - Łagodny.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Ciężki stopień nasilenia.....4
 - Bardzo ciężki stopień nasilenia.....5.

CZĘŚĆ II. TRUDNOŚCI W WYKONYWANIU CZYNNOŚCI

5. Proszę określić stopień trudności przy czytaniu zwykłego tekstu w gazecie:
 - Brak.....1
 - Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem.....5
 - Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.

6. Proszę określić stopień trudności wykonywania czynności wymagających dobrej ostrości wzroku z bliskiej odległości np. gotowania, szycia, napraw w domu:
 - Brak.....1
 - Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem.....5
 - Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.

-
7. Proszę określić stopień trudności przy wyszukiwaniu przedmiotów na szafce, na której umieszczono wiele przedmiotów:
- Brak.....1
 - Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem.....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.
8. Proszę określić stopień trudności przy czytaniu znaków na drodze lub nazw sklepów:
- Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży...4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem.....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.
9. Proszę określić stopień trudności przy schodzeniu na dół po schodach lub stopniach, przy słabym oświetleniu lub w nocy:
- Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem...5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów.....6.
10. Proszę określić stopień trudności w zauważaniu przedmiotów w czasie spaceru:
- Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.
11. Proszę określić stopień trudności przy zauważaniu reakcji ludzi na Pani/Pana słowa:
- Niewielki...2
 - Umiarkowany...3
 - Duży...4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów...6.
12. Proszę określić stopień trudności przy dobieraniu ubrań:
- Niewielki...2
 - Umiarkowany...3
 - Duży...4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów...6.
13. Proszę określić stopień trudności związanych z odwiedzaniem ludzi w domach, w czasie przyjęć lub wizyt w restauracji:
- Niewielki...2
 - Umiarkowany...3
 - Duży...4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem...5
-

-
- Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów...6.
14. Proszę określić stopień trudności przy oglądaniu filmów, graniu lub udziale w wydarzeniach sportowych:
- Niewielki...2
 - Umiarkowany...3
 - Duży...4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem....5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.
15. Czy obecnie prowadzi Pan/Pani samochód:
- Tak ...1
 - Nie.....2.
- 15a. Jeśli w pytaniu powyżej zaznaczono nie, to czy zaprzestał Pan/Pani prowadzenia samochodu czy nigdy nie prowadził/-a:
- Nigdy nie prowadził/-a...1
 - Zaprzestałam/-łem prowadzenia samochodu2.
- 15b. Jeśli przestał Pan/Pani prowadzić samochód to z jakiego powodu:
- Głównie z powodu problemów ze wzrokiem.....1
 - Głównie z innych powodów.....2.
 - Z powodu problemów ze wzrokiem i innych powodów.....3.
- 15c. Jeśli obecnie Pan/Pani prowadzi samochód to proszę określić stopień trudności w prowadzeniu samochodu w czasie dnia w znanych miejscach:
- Brak.....1
 - Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duże trudności.....4.
16. Proszę określić stopień trudności związanych z prowadzeniem auta w nocy:
- Niewielki.....2
 - Umiarkowany.....3
 - Duży.....4
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem...5
 - Przystałam/przystałem podejmować tę aktywność z innych powodów....6.
-

16a. Proszę określić stopień trudności związanych z prowadzeniem auta w trudnych warunkach np. przy złej pogodzie, w czasie godzin szczytu lub w korku:

- Niewielki.....2
- Umiarkowany.....3
- Duży.....4
- Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem.....5
- Przestałam/przestałem podejmować tę aktywność z innych powodów.....6.

CZĘŚĆ III. ODPOWIEDŹ NA PROBLEMY ZE WZROKIEM

17. Czy Pani/Pan osiąga mniej niż by chciał/a z powodu problemów ze wzrokiem:

- Cały czas.....1
- W większości.....2
- Czasem...3
- W niewielkim stopniu.....4
- Nigdy.....5.

18. Czy ma Pani/Pani ograniczony czas wykonywania pracy lub podejmowania aktywności z uwagi na wzrok:

- Cały czas.....1
- W większości.....2
- Czasem.....3
- W niewielkim stopniu.....4
- Nigdy.....5.

19. Czy odczuwa Pani/Pani ból lub dyskomfort w oku lub w okolic oczu np. swędzenie, które powstrzymuje Panią/Pana od wykonywania czynności:

- Cały czas.....1
- W większości.....2
- Czasem.....3
- W niewielkim stopniu.....4
- Nigdy.....5.

20. Z uwagi na ostrość wzroku cały czas przebywam w domu:

- Zdecydowanie prawda.....1
- W większości prawda.....2
- Nie jestem pewny/-a.....3
- Głównie nie jest to prawdą.....4
- Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.

21. Z uwagi na ostrość wzroku cały czas jestem sfrustrowany/-a:

- Zdecydowanie prawda.....1
- W większości prawda.....2
- Nie jestem pewny/-a.....3
- Głównie nie jest to prawdą.....4
- Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.

22. Z uwagi na ostrość wzroku w mniejszym stopniu kontroluje to, co robię:

- Zdecydowanie prawda.....1
- W większości prawda.....2
- Nie jestem pewny/-a.....3
- Głównie nie jest to prawdą.....4
- Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.

23. Z uwagi na ostrość wzroku zbyt często muszę polegać na tym, co mówią inni:

- Zdecydowanie prawda.....1
- W większości prawda.....2
- Nie jestem pewny/-a.....3
- Głównie nie jest to prawdą.....4
- Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.

24. Z uwagi na ostrość wzroku potrzebuję częstej pomocy ze strony innych osób:

- Zdecydowanie prawda.....1
- W większości prawda.....2
- Nie jestem pewny/-a.....3
- Głównie nie jest to prawdą.....4
- Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.

25. Z uwagi na ostrość wzroku boję się robienia rzeczy, które mogą zawstydzić mnie lub innych:

- Zdecydowanie prawda.....1
 - W większości prawda.....2
 - Nie jestem pewny/-a.....3
 - Głównie nie jest to prawdą.....4
 - Zdecydowanie nie jest to prawdą.....5.
-

10.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 15.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

11. Spis tabel

Tabela 1. Cechy charakterystyczne początku choroby, czasu trwania oraz przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka	20
Tabela 2. Stopnie nasilenia stanu zapalnego ciała szklistego według kryteriów SUN ..	21
Tabela 3. Liczba komórek w ciele szklistym w zależności od stopnia nasilenia stanu zapalnego według kryteriów SUN	21
Tabela 4. Stopnie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz liczba komórek obserwowanych w wiązce szczelinowej według kryteriów SUN	21
Tabela 5. Nasilenie stanu zapalnego w komorze przedniej oka w zależności od stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka według grupy roboczej SUN.....	22
Tabela 6. Przyczyny powstania zapalenia błony naczyniowej	22
Tabela 7. Oszacowanie odsetka chorych ze wskazaniem do leczenia systemowego...28	
Tabela 8. Oszacowanie wielkości populacji chorych w analizowanym wskazaniu.	29
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)	34
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla adalimumabu stosowanego w leczeniu ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) opornego na leczenie	63
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	67
Tabela 12. Charakterystyka leków immunosupresyjnych wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej	75
Tabela 13. Charakterystyka leków steroidowych wskazanych, jako komparatory dla adalimumabu w leczeniu populacji docelowej.....	79

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I i II.....87

Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....107

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Albin T., Garg S., Mahajan V. i in., *Addressing an Unmet Need in Managing Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis*, *Retina Today* 2013:1-16
3. Barisani--Asenbauer T. i in., *Uveitis - a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients*, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-57> (data dostępu: 23.04.2017 r.)
4. Baza Demografia GUS, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 23.04.2017 r.)
5. Berkow R., *MSD Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii*, Urban and Partner 1995, 2776-2779
6. Brezin A., Chen N., Tari S. i in., *Clinical relevance of treatment failure as assessed by the 25-item visual functioning questionnaire in patients with intermediate-, posterior-and panuveitis: Results from the visual-1 trial.*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 396)
7. Chams H., Rostami M., Mohammadi F., Ohno S., *Epidemiology and Prevalence of Uveitis: Review of Literature*, *Iranian Journal of Ophthalmology* 2009; 21 (4): 4-16
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraft®*, http://chpl.com.pl/data_files/Advagraf_0_5_kapsulki_o_przedluzonym_uwalnianiu.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)

-
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton*®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan*®,
http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral*®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira*®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Iluvien*®,
<https://www.gdziepolek.pl/produkty/88690/iluvien-implant/charakterystyka-produktu> (data dostępu 24.04.2017 r.)
 17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe*®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred*®, http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_metypred_proszek_0.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex*®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 20. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon*®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Polcortolon_4mg.pdf (data dostępu 24.04.2017 r.)
 21. Chora I., Borges T., Dias C. i in., *Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults*, *Autoimmun Infec Dis* 2015, 1 (1): 1-10
 22. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Minutes of the meeting on 12-15 December 2016*, luty 2017, 1-51
 23. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Draft agenda of the meeting on 23-26 January 2017*, styczeń 2017, 1-92
-

-
24. European Medicines Agency, *Extension of indication variation assessment report. 26 May 2016*, EMA/501143/2016, 1-108
 25. Forrester J., Xu H., *Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye*, *Frontiers in immunology* 2012, 3:1-18
 26. Foster S., Kothari S., Anesi S. i in., *The Ocular Immunology and Uveitis Foundation (OIUF) Preferred Practice Patterns of Uveitis Management*, *Survey of Ophthalmology* 2015, 1-46
 27. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 20.04.2017r.)
 28. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P. i in., *Adalimumab in Patients with Active Non-Infectious Uveitis*, *The New England Journal of Medicine* 2016, 375: 932-43
 29. Jaffe G.J., Thorne J.E., Scales D. i in., *Adalimumab in patients with active, non-infectious uveitis requiring high-dose corticosteroids: the VSUAL-1 Trial*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 3115: 1-3
 30. Kardes E., Akcay B., Bozkurt K. i in., *Clinical characteristics of intermediate uveitis in adult Turkish patients*, *Int J Ophthalmol* 2015, 8 (4): 759-763
 31. Kim J., Knickelbein J., Nussenblatt R. i in., *Clinical trials in noninfectious uveitis*, *Int Ophthalmol Clin.* 2015 ; 55(3): 79–110.
 32. Kwestionariusz produktywności i upośledzenia codziennej aktywności, http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html (data dostępu 20.04.2017r.)
 33. Larson T., Sen N., Chan C., *Clinical and Immunopathological Highlights of Non-Infectious Uveitis*, *Advances in Eye Research* 2011, Vol 1 (IV): 131-146
 34. Lorenc V., Mesquida M. I in., *Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization*, *Acta Ophthalmol* 2015, 93 (pp 561–567)
 35. Misiuk-Hojło M., *Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej*, <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyblonynaczyniowej/86642,zapalenie-tylnego-odcinka-blony-naczyniowej> (data dostępu: 20.04.2017r.)
 36. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25)*, version 2000, https://nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/vfq_sa.pdf (data dostępu: 20.04.2017 r.)
-

-
37. Nguyen Q., Hatef E., Kayen B., i in., *A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialist in the United States*, *Ophthalmology* 2011;118 (1): 184-90
 38. Nguyen Q., Merrill P., Jaffe G. i in., *Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*, *Lancet* 2016, 388: 1183-92
 39. Objawy zapalenia całej błony naczyniowej, <http://www.rightdiagnosis.com/p/panuveitis/symptoms.htm> (data dostępu 20.04.2017r.)
 40. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.*
 41. *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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 42. Strona internetowa <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyblonynaczyniowej/74018,zapalenie-blony-naczyniowej-oka> (data dostępu: 20.04.2017 r.)
 43. The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop*, *J Ophthalmol* 2005, 140: 509-516
 44. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
 45. Witkowska K., *Nowe możliwości leczenia zapaleń błony naczyniowej*, http://www.przegladokulistyczny.pl/nowe_moliwoci_leczenia_zapale_bony_naczyniowej (data dostępu 20.04.2017r.)
 46. Wood B., *An Overview of Uveitis and Its Management*, *U.S.Pharmacist* 2011, 1-10
 47. *Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych Do Obrotu Na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*, <http://gamma.infor.pl/zalaczniki/u04/2016/024/u04.2016.024.039.0001.pdf> (data dostępu 21.04.2017 r.)
 48. Yannuzzi L., *Atlas chorób siatkówki*, Elsevier Urban and Partner 2010, 283-4
-

-
49. Yeh S., Li Z., Forooghian F. i in., *CD4+Foxp3+ T-regulatory cells in non-infectious uveitis*, Arch Ophthalmol. 2009 Apr; 127 (4): 407–413
50. Zapalenie błony naczyniowej – najczęściej zadawane pytania, <http://www.bon-med.pl/zapalenie.php> (data dostępu 20.04.2017r.)

Wytyczne i rekomendacje

51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 20/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-2
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości numer 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-5
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 88/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-4
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-4
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2015, 1-5
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków*
-

zawierających substancję czynną sulfasalazinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2016, 1-2

57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 273/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2014, 1-2*
 58. Albin T., Acharya N., Lin P. i in., *Noninfectious Posterior Uveitis: The Rationale for Steroid Use*, Retina Today 2016, 1-16
 59. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, *Adalimumab (Humira®) for the treatment of adult patients with severe refractory non-infectious uveitis*, 2016, 1-4
 60. American Academy of Ophthalmology, *Uveitis*, Academy Moc Essentials 2014, 1-310
 61. American Uveitis Society, *Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders*, American Academy of Ophthalmology 2014, 1-15
 62. Greater Manchester Medicines Management Group, *Adalimumab or Infliximab for the Treatment of Refractory Adult Uveitis*, 2013, 1-2
 63. Haute Autorité de Santé, *Commission De La Transparence, Humira*, 14/04/2017, 1-30
 64. Joint Formulary Committee (JFC) Meeting, *Minutes from the meeting held on Thursday 26th September 2013*, 1-7
 65. Mesquida M., *Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond*, OMICS Group eBooks 2014, 1-11
 66. Ministry of Health and Long Term Care, *Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status: adalimumab*, 2014:1-2
 67. National Institute for Health and Care Excellence, *Health Technology Appraisal. Dexamethasone intravitreal implant, sirolimus intravitreal injection and adalimumab for treating non-infectious uveitis. Draft scope*, November 2015, 1-5
 68. National Institute for Health and Care Excellence, *Uveitis (non-infectious) - adalimumab and dexamethasone*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10007> (data dostępu 20.04.2017r.)
-

-
69. Nguyen Q., Adan A., Bandello F., *Global Developments and Approaches in the Treatment of Chronic Noninfectious Posterior Uveitis. Highlights From an Expert Roundtable Discussion*, Cme Monograph 2015, 1-12
 70. NHS Clinical Commissioning Group: *Uveitis: Guideline 374FM version 5, 2014*, http://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/Guideline_374FM.pdf (data dostępu: 22.04.2017 r.)
 71. NHS Clinical Commissioning Policy: *Infliximab (Remicade) and Adalimumab (Humira) as Anti-TNF Treatment Options for Adult Patients with Severe Refractory Uveitis Reference:NHS England D12/P/a*, 2015, 1-13
 72. Pevesio C., Bodaghi B., de Smet M. i in., *New Frontiers in the Management of Noninfectious Uveitis Involving The Posterior Segment*, Cme Monograph 2015, 1-12
 73. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Meeting Agenda March 2017 PBAC Meeting*, 2017, 1-19
 74. Schwartzman S., Schwartzman M., *The Use of Biologic Therapies in Uveitis*, *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014, 1-10
 75. Scottish Uveitis National Managed Clinical Network, *Treatment Guidelines*, 2010, 1-108
 76. SMC, *Statement of Advice: adalimumab (Humira®) 40 mg/0,4 ml Pre-filled Syringe and Pre-filled Pen; adalimumab (Humira®) 40 mg/0,8 ml Pre-filled Syringe and Pre-filled Pen (No: 1209/16)*, 07 October 2016, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Non_Sub_No_120916_FINAL_Oct_2016_for_website.pdf (data dostępu: 21.04.2017 r.)
 77. The Royal College of Ophthalmologists, *Adult and Paediatric Anti-TNF policies for Severe Refractory Uveitis not approved for NHS England specialised commissioning. Statement*, <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Adult-and-Paediatric-Anti-TNF-policies-for-Severe-Refractory-Uveitis-170715.pdf> (data dostępu 20.04.2017r.)
-