



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Humira (adalimumab) w ramach
programu lekowego „Leczenie zapalenia
błony naczyniowej oka (ZBN) – część
pośrednia, odcinek tylny lub cała błona
naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.6.2017

Data ukończenia: 14 lipca 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Ltd

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAO	Amerykańska Akademia Oftalmologii (American Academy of Ophthalmology)
ACE	enzym konwertujący angiotensynę
ACT	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AUC	obszar pod krzywą (area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CD	cena detaliczna
CENTRAL	baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European public assessment reports)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (Euro – Quality of Life Questionnaire)
ETDRS	badania nad wczesnym leczeniem retinopatii cukrzycowej (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GCP	dobra praktyka kliniczna (good clinical practice)
GRADE	system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)

HLA	ludzki antygen leukocytny (human leukocyte antigen)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (International Classification of Diseases)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGRA	test wydzielania interferonu gamma (interferon- γ release assays)
INF	infliksymbab
IRIS	zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (immune reconstitution inflammatory syndrome)
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KK	Konsultant krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MISZ	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (<i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OCT	optyczna tomografia komputerowa (optical coherence tomography)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POcHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPD	oczyszczona pochodna białkowa; test skórny stosowany do ustalenia, czy dana osoba choruje na gruźlicę (purified protein derivative)
PSA	analiza probabilistyczna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PUVA	fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (Psoralen Ultra-Violet A)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórnice
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUN	standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej (Standardization of Uveitis Nomenclature)
SUNMCN	Scottish Uveitis National Managed Clinical Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
VFQ	kwestionariusz funkcji wzrokowych (Visual Function Questionnaire)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZBN	zapalenie błony naczyniowej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49

4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	71
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	71
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	73
12.	Kluczowe informacje i wnioski	74
13.	Źródła.....	77
14.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.02.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.583.2016.JT

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:

Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 wstrzykiwacze + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011912;

Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011905;

Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 5909990005055;

- Wnioskowane wskazanie:

Zgodne ze wskazaniem zawartym w programie lekowym „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd

M Maidenhead

SL6 4UB, Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie House,

Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead,

Berkshire SL6 4UB, Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.02.2017 r., znak PLA.4600.583.2016.JT (data wpływu do AOTMiT 01.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 wstrzykiwacze + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011912;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011905;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 5909990005055.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 24.03.2017, znak OT.4351.6.2017.JM.KP.PEC.3. Następnie, na prośbę wnioskodawcy, zawiesił on postępowanie administracyjne, pismami z dnia 13.04.2017, znak PLR.4600.1847.2016.7.KWA, PLR.4600.1847.2016.8.KWA i PLR.4600.1847.2016.9.KWA,. Prace zostały wznowione na podstawie pism z dnia 20.06.2017, znak PLR.4600.1847.2016.10.KAW; PLR.4600.1847.2016.11.KAW; PLR.4600.1847.2016.12.KAW. Uzupelnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.06.2017 pismem od Wnioskodawcy z dnia 14.06.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), ██████████ MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 12.06.2017 r.;
- Analiza kliniczna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), ██████████ MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 12.06.2017 r.;
- Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.;
- Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

1. Analiza kliniczna:

- a. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 4a z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Kryteria selekcji do analizy wnioskodawcy są węższe niż te określone w uzgodnionym, projekcie programu lekowego, m.in. nie uwzględniono pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami immunosupresyjnymi, z zaostrzeniem po ich odstawieniu czy też przeciwwskazaniami lub objawami nietolerancji terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi.

2. Analiza ekonomiczna:

- a. analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, ze względu na brak oszacowania kosztów BSC, określonych jako leczenie immunosupresyjne, a które mogą być różniące dla porównywanych leków (§ 5 ust. 2 pkt 1, 2, 4 Rozporządzenia). Wnioskodawca stwierdził, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego „w Polsce lekarze okuliści nie stosują u chorych z analizowanej populacji leków immunosupresyjnych”. Natomiast eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że leczenie immunosupresyjne, obok kortykosteroidów, jest aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, a wprowadzenie do refundacji adalimumabu może spowodować ich zmniejszenie, ale nie wyeliminowanie;
- b. analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości oraz wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, m.in. w kontekście śmiertelności (§ 5 ust. 2 pkt 5 i 6 Rozporządzenia);
- c. analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model wnioskodawcy nie pozwala na szybką i łatwą weryfikację, pomimo dostarczenia skryptów dla programu R, wyniki po zmianie generują się bardzo wolno, co uniemożliwia pełną weryfikację modelu;

3. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

- a. analiza nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt. 3 Rozporządzenia). W modelu finansowym koszty BSC oszacowano na podstawie kosztu kortykosteroidów i innych leków/świadczeń stosowanych przy wystąpieniu powikłań. Niespełnienie tego wymagania może wpływać na niespełnienie innych zapisów, określonych w § 6 ust. 1 pkt 4-10, ust. 2, 4 Rozporządzenia. Wnioskodawca uzasadnił to tak samo jak nieuwzględnienie leków immunosupresyjnych w analizie ekonomicznej (patrz pkt Aa).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Humira]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 wstrzykiwacze + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011912; Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone a kohołem), EAN 8054083011905; Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,8 ml + 2 gaziki nasączone a kohołem), EAN 5909990005055;
Kod ATC	L04AB04 (inhibitory TNF- α)
Substancja czynna	adalimumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne ze wskazaniem zawartym w programie lekowym „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”
Dawkowanie	„Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (...). Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi]. <u>Zapalenie błony naczyniowej oka</u> Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie produktem Humira jest ograniczone. 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. Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia.”
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF (ang. <i>tumor necrosis factor</i> , czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję 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 (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC ₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Humira]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008 r. Data rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu: 26 maja 2016 r. Urząd wydający pozwolenie: EMA
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych; • Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat; • Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych; • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych; • Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych; • Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych; • Łuszczycyca u dorosłych; • Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) u dorosłych; • Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych; • Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych; • Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Jednak produkt leczniczy Humira był wcześniej przedmiotem oceny AOTM/AOTMiT:

- w ramach PL: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10”, uzyskał negatywne stanowiska Rady Przejrzystości jak i rekomendacje Prezesa [SRP 39/2016 i SPR 40/2016; RP 25/2016];
- w ramach PL: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości jak i rekomendację Prezesa [SRP 41/2016; RP 26/2016];
- w ramach PL: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa [SPR 150/2015; RP 94/2015];
- w ramach PL: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, uzyskał negatywne stanowisko rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa [SPR 132/2015; RP 80/2015];
- w ramach PL: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, uzyskał negatywne stanowisko rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa [SPR 130/2015; RP 77/2015];
- w ramach PL: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”, uzyskał negatywne stanowiska rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa dla powyższego sposobu finansowania i pozytywne przy finansowaniu w ramach zmodyfikowanego PL „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, [SPR 325/2014 i SPR 326/2014 ; RP 240/2014];
- w ramach PL: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10:K50)”, uzyskał pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości jak i rekomendację Prezesa [SPR 269/2014 i SPR 270/2014; RP 216/2014];
- w ramach PL: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)”, uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa i pozytywne stanowisko Rady

Przejrzystości dla finansowania w ramach PL: „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)”, [SPR 24/2013; RP 11/2013];

- w ramach PL: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”, uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa [SPR 2/2013; RP 2/2013].

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1050.1, blokery TNF – adalimumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w programie lekowym LECZENIE ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA (ZBN) – CZĘŚĆ POŚREDNIA, ODCINEK TYLNY LUB CAŁA BŁONA NACZYNIOWA (ICD-10 H20.0, H30.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia adalimumabem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów przedstawionych w punkcie a i b oraz jednego z kryteriów wskazanych w punkcie c, d i e)</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 nieaktywnej 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; - 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 typów 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 od 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>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>W przypadku braku powikłań leczenie prowadzone powinno być 24 miesiące. Za remisję należy uznać 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.</p>

Kryteria wyłączenia	<p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 przymglenie ciała szklistego oka wynoszące $\geq 0,5$ dla pacjentów, którzy osiągnęli stopień 0 według kryteriów SUN; - zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przymglenie ciała szklistego o ≥ 2 stopnie lub zwiększenie z + 3 na +4 według kryteriów SUN; nadwrażliwość na adalimumab; wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym: <ul style="list-style-type: none"> - niestosowanie się do zaleceń (uchylanie się od wykonywania badań laboratoryjnych); - nieregularne przyjmowanie leków (pominięcie 2 kolejnych dawek leków); - brak współpracy w monitorowaniu leczenia (niezgłaszanie się na wizyty kontrolne);
Przeciwwskazania do udziału w programie	<p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent nie może być włączony do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> aktywne zakażenia (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybiczne lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcje wirusem HIV lub WZW typu B); umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego (klasa III/IV według NYHA); niestabilna choroba wieńcowa; przewlekła niewydolność oddechowa; przewlekła niewydolność nerek; przewlekła niewydolność wątroby; zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; choroba a alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; ciąża lub karmienie piersią; rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie do 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; ZBN przedniej komory oka; podejrzewane lub potwierdzone zakaźne ZBN; choroidopatia pelzająca; zmętnienie rogówki lub soczewek uniemożliwiające ocenę dna oka; zaćma kwalifikowana do operacji i uniemożliwiająca monitorowanie wyników leczenia w programie przez okres 24 miesiące; niekontrolowana jaskra (brak regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego i stabilizacji zmian w polu widzenia przy ≥ 2 liczbie leków przeciwjaskrowych) mogąca wymagać leczenia operacyjnego w ciągu 24 miesięcy; najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali $<0,4$ według Snellena (<20 liter EDTRS) w co najmniej jednym oku; proliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa o ciężkim przebiegu bądź istotny klinicznie obrzęk płamki żółtej z powodu retinopatii cukrzycowej; wysiękowa postać zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem; patologie złącza szkliskowo-siatkówkowego potencjalnie prowadzące do uszkodzenia struktury płamki żółtej niezależnie od procesu zapalnego; brak przejrzystości ciała szklistego uniemożliwiający monitorowanie przebiegu leczenia; obrzęk płamki żółtej jako jedyny objaw ZBN; zapalenia nadtwardówki i twardówki;
Dawkowanie	<p>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 sterydową 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>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem</p> <p>W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfolgia krwi obwodowej; płytki krwi (PLT); odczyn Biernackiego (OB); aminotransferaza alaninowa (AIAT); aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); poziom kreatyniny w surowicy; białko C reaktywne; badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; obecność antygenu HBs; przeciwciała anty HCV; obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); stężenie elektrolitów w surowicy; RTG klatki piersiowej z opisem (do 6 miesięcy przed kwalifikacją); EKG z opisem ocena stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz stopnia przymglenia ciała szklistego według kryteriów SUN; badanie okulistyczne z oceną najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego, oceną dna oka i plamki żółtej w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT). <p>2. Monitorowanie leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> Monitorowanie stanu miejscowego na podstawie badania okulistycznego: <ol style="list-style-type: none"> przed podaniem pierwszej dawki leku; przed podaniem 5 dawki leku z oceną skuteczności leczenia w stosunku do stanu wejściowego; 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 ETDRS; pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego; ocenę przedniego odcinka 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; zmniejszenie liczby komórek w komorze przedniej lub przymglenia ciała szklistego do poziomu 0 według kryteriów SUN przy stanie początkowym mniejszym niż 2; zmniejszenie się lub brak aktywnych zmian zapalnych naczyniówki 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. <ol style="list-style-type: none"> Monitorowanie stanu ogólnego na podstawie badań: <ol style="list-style-type: none"> przed podaniem 3 dawki leku (morfolgia krwi obwodowej, CRP, OB, AIAT, AspAT); przed podaniem 5 dawki leku (morfolgia krwi obwodowej, CRP, OB, AIAT, AspAT); przed podaniem kolejnej 5 dawki leku (morfolgia krwi obwodowej, CRP, OB, AIAT, AspAT) – do decyzji lekarza prowadzącego; co 6 miesięcy należy wykonać próbę tuberkulinową lub test Quantiferon; co 6 miesięcy należy przeprowadzić konsultację neurologiczną z ewentualnym badaniem MRI do decyzji lekarza konsultującego; <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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.
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę: efektywności klinicznej i ekonomiczna obejmują populację, która nie jest całkowicie zgodna z populacją kwalifikującą się do przedmiotowego programu lekowego (PL). Na podstawie analizy różnic warunków kwalifikacji do opisanych w AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych i warunków kwalifikacji do PL można stwierdzić, iż do leczenia wnioskowaną technologią lekową w ramach PL kwalifikowała by się populacja pod pewnymi względami szersza (np. wcześniejsze stosowanie leczenia leków anty-TNF-alfa lub jakichkolwiek leków biologicznych uniemożliwiało udział w badaniach klinicznych, natomiast to ograniczenie nie występuje w kryteriach kwalifikacji do PL), jak i węższa (np. kryterium kwalifikacji do badania VISUAL I obejmowało utrzymywanie się aktywnej choroby pomimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem), natomiast w kryteriach kwalifikacji do PL zapisano „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”. Pozostałe różnice przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA. Dodatkowo w analizach wnioskodawcy nie zawarto podgrupy pacjentów z wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi.

Produkt leczniczy Humira ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej: 1050.1, blokery TNF – adalimumab.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) zgodnie z definicją jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyniówki. Obecnie termin ten jest jednak używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami.

ZBN to choroba o wielorakich przyczynach. Czynniki powodujące zapalenie błony naczyniowej mogą być zakaźne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub pierwotniaki) i niezakaźne (procesy immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. sarkoidozy czy reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz miejscowe stany chorobowe, np. uszkodzenie chemiczne lub urazy). W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego.

Klasyfikacja

W ramach ZBN klasyfikowane są następujące stany kliniczne:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej;
- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej;
- *panuveitis* - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej;
- zapalenie wnętrza gałki ocznej;
- zapalenie całej gałki ocznej.

Przedmiotowe zlecenie dotyczy następujących stanów klinicznych:

- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – określa stan zapalny obejmujący przede wszystkim część płaską ciała rzęskowego, obwodową część siatkówki i ciało szkliste. W ok. 10% przypadków ma ono związek z chorobami układowymi, np. sarkoidozą i stwardnieniem rozsianym. W 90% jest to zapalenie idiopatyczne, tzn. że jego przyczyna nie jest znana. Zazwyczaj ma ono charakter przewlekły;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej – charakteryzuje się zajęciem struktur dna oka leżących za podstawą ciała szklistego, są to:
 - zapalenie siatkówki (*retinitis*) z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w siatkówce;
 - zapalenie naczyniówki (*chorioiditis*) z ogniskiem pierwotnym w naczyniówce;

- zapalenie naczyń (*vasculitis*) mogące zajmować żyły, tętnice lub oba rodzaje naczyń.
- *Panuveitis* - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej.

Epidemiologia

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób – powyższe informacje dotyczą populacji ogólnej, nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski. 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.

Obraz kliniczny

Zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej

W początkowym okresie zapalenie pośredniej części błony naczyniowej często przebiega bezobjawowo. Następnie dochodzi do stopniowego obniżenia ostrości widzenia. W ciele szklistym mogą pojawić się zagęszczenia, które pacjent zauważa jako „pływające męty” w polu widzenia. Innymi przyczynami upośledzenia widzenia mogą być powikłania zapalenia błony naczyniowej takie, jak torbielowaty obrzęk plamki, zaćma, czy jaskra.

W przypadku, gdy zapalenie pośredniej części błony naczyniowej wywołane jest chorobą ogólnoustrojową mogą występować objawy ogólne tej choroby

Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej

Oko jest zazwyczaj blade, nie występuje ból, natomiast pacjent stwierdza ubytek lub ubytki w polu widzenia. Mogą temu towarzyszyć zagęszczenia w ciele szklistym, które są postrzegane jako „męty” unoszące się w polu widzenia. Nasilenie objawów zależy od umiejscowienia zmian zapalnych. Zmiany obejmujące plamkę lub znajdujące się w osi widzenia w znacznie większym stopniu upośledzają widzenie niż zmiany w obwodowej części naczyniówki i siatkówki.

Zapalenie całej błony naczyniowej

Jest to tzw. rozszkana forma zapalenia błony naczyniowej. Może zaczynać się jako zapalenie przedniego lub tylnego odcinka i jeśli nie jest wynikiem zakażenia egzogenego, związanego z urazem przenikającym, to występuje w schorzeniach układowych, zakaźnych takich jak: gruźlica, borelioza, sarkoidoza lub immunologicznych.

Diagnostyka

W trakcie diagnostyki zapalenia pośredniego odcinka 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.

W trakcie diagnostyki 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 szklistego.

W trakcie diagnostyki ZBN konieczne może być wykonanie badań dodatkowych, takich jak angiografia fluoresceinowa czy optyczna tomografia komputerowa plamki.

Zapalenia błony naczyniowej występują często w przebiegu innych chorób układowych. W związku z powyższym w trakcie diagnostyki ZBN przeprowadza się również następujące testy:

- 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).

Leczenie

Postępowanie w ZBN na tle immunologicznym polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwzapalnych oraz immunosupresyjnych. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych należy uważnie rozważyć istniejące wskazania do zastosowania terapii. Należy również podkreślić, iż stosowanie terapii ogólnej powinno być przeprowadzone przez doświadczonego klinicystę potrafiącego rozpoznać oraz leczyć powikłania powstałe w wyniku zarówno choroby, jak i jej leczenia.

W trakcie leczenia ZBN wykorzystuje się następujące grupy preparatów:

- mydriatyki – stosowane w celu zapewnienia komfortu oraz w celu przerywania i zapobiegania powstawania nowym zrostom tylnym;
- steroidy podawane miejscowo – stosowane głównie w leczeniu przedniego odcinka błony naczyniowej;
- iniekcje steroidów okołogałkowe – pozwalają na uzyskanie niezbędnego stężenia terapeutycznego w tkankach położonych z tyłu za soczewką;
- steroidy podawane doszkliskowo – iniekcje i implanty powoli uwalniające lek;
- steroidy podawane ogólnie – doustnie lub w formie iniekcji. Wskazane w leczeniu zapalenia pośredniej oraz tylnej części błony naczyniowej. Stosowane rzadko w przypadku przedniej postaci ZBN;
- antymetabolity – azatiopryna, metotreksat i mykofenolan mofetilu. Stosowane w leczeniu ZBN zagrażającym utratą wzroku oraz w celu ograniczenia dawek przyjmowanych steroidów;
- inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna i takrolimus. Cyklosporyna jest leczeniem z wyboru w przypadku choroby Behceta. Może też być stosowana w leczeniu zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, chorioretinopatii typu birdshot, zespole Vogta-Koyanagiego-Harady, zapaleniu współczulnym i idiopatycznym ZBN. Takrolimus jest lekiem alternatywnym dla cyklosporyny;
- leki biologiczne – antagoniści receptora interleukin (daklizumab i anakinra) oraz antagoniści TNF- α (infliksimab i adalimumab).

Rokowanie

Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Mimo postępu diagnostyki i leczenia choroba ta nadal stwarza poważne problemy, ponieważ ma zróżnicowane i często niedające się ustalić przyczyny.

Zapalenie błony naczyniowej jest przyczyną utraty wzroku u około 10% chorych w Stanach Zjednoczonych i około 3-7% chorych w Europie. 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.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Płk prof. dr hab. n. med. Mareka Rękas: „Okolo 10-15% wszystkich przypadków ślepoty na świecie dotyczy pacjentów czynnych zawodowo z ZBN. Główną przyczyną utraty widzenia w ZBN jest CME (torbielowaty obrzęk plamki), który dotyczy 10-25% pacjentów z ZBN. Dane dotyczące CME pochodzą jednak z przed ery leków immunosupresyjnych i pokazują raczej naturalny przebieg choroby i wydają się być przeszacowane.”

[Wakefield 2005, Barisani-Asenbauer 2012, Niżankowska 2000, Kanski 2013]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (główne i współistniejące) H20.0 (Zapalenie ostre i podostre tęczówki i ciała rzęskowego) i H30.0 (zapalenie ogniskowe naczyniówki i siatkówki) w latach 2013-2016 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.
H.20.0	19 839	21 118	20 089	7 733
H 30.0	1 790	1 662	1 594	1 305
Łącznie (unikalne numery PESEL)	21 625	22 775	21 677	8 415

Tabela 6. Liczebność populacji we wnioskowanym wskazaniu według eksperta klinicznego

Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba/odsetek osób, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki			
Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa)	„20 880 – 41 220”	„6 264 – 18 864”	„250-496”
Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa) – spełniające wszystkie kryteria selekcji do przedmiotowego programu lekowego	„2505 – 4946”	„751-2263”*	„225-678”*

Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa)	„38,5 mln”	„1132”	„113”
Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa) – spełniające wszystkie kryteria selekcji do przedmiotowego programu lekowego	„38,5 mln”	„12”	„12”
Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa)	„400”	„150”	„50”
Zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa) – spełniające wszystkie kryteria selekcji do przedmiotowego programu lekowego	„200”	„60”	„30”

*Informacje na podstawie tekstu opinii. W tabeli zamieszczonej w opinii przedstawiono błędne dane;

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 21 czerwca 2017 r. w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu nieinfekcyjnego ZBN. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności innych, np. amerykańskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji i typu publikacji (uveitis, non-infectious, guideline, recommendation, consensus), a także innych źródłach danych:

1. National Health and Medical Research Council [<https://www.nhmrc.gov.au/>]
2. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
3. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
4. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov/>];
5. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
7. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
9. New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>].

Przeszukano również strony polskich oraz międzynarodowych stowarzyszeń zajmujących się okulistyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AUS 2014 (USA)	<p>Zalecenia panelu ekspertów dotyczące zastosowania inhibitorów TNF-α w leczeniu chorób zapalnych oczu.</p> <p><u>Leczenie ZBN występującego w przebiegu choroby Behçeta</u></p> <p>Terapię lekami anty-TNF należy rozważyć w ramach I i II linii leczenia ograniczającego użycie kortykosteroidów u dorosłych z chorobą Behçeta z objawami ocznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); • adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja). <p>Można rozważyć leczenie infliksymabem w I lub II linii w przypadku ostrych zaostrzeń choroby Behçeta (silna rekomendacja);</p> <p>Etanercept można rozważyć w przypadku braku tolerancji INF i ADA (dowody niewystarczającej jakości, rekomendacja uznaniowa);</p> <p><u>Leczenie ZBN występującego w przebiegu sarkoidozy</u></p> <p>Terapię lekami anty-TNF można rozważyć w II linii leczenia immunomodulującego, u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie immunomodulujące lub nietolerujących tego leczenia:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa); • adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa). <p>Etanercept nie jest zalecany w leczeniu sarkoidozy z objawami ocznymi (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa).</p> <p><u>Leczenie zapalenia siatkówki i naczyńówki typu birdshot (podtyp zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej), zapalenia całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, zapalenia całej błony naczyniowej z towarzyszącym wieloogniskowym zapaleniem błony naczyniowej, idiopatyczne pars planitis.</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa); • adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa). <p><u>Leczenie zapalenia części pośredniej błony naczyniowej w przebiegu chorób demielinizacyjnych</u></p> <p>Biorąc pod uwagę związek chorób demielinizacyjnych i <i>pars planitis</i> oraz wpływ leków anti-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 anti-TNF wykonać badanie MRI mózgu w celu wykluczenia obecności stwardnienia rozsianego (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa).</p>
Mesquida 2014 (USA)	<p>Przegląd schematów leczenia różnych postaci ZBN</p> <p><u>Leczenie endogennego zapalenia części pośredniej błony naczyniowej</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 może powodować powikłania (np. wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma); • w przypadku niewystarczającej (lub braku) skuteczności iniekcji okołogałkowych kortykosteroidami należy rozważyć inne drogi podania kortykosteroidów, tj. śródgałkowe (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>Leczenie zapalenia części tylnej błony naczyniowej oraz zapalenia 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 wspólne 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 sterydów 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 zaćmie, 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. flucynolon; • 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 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 płamki).</p>

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, że leki z grupy anti-TNF stosuje się w przypadku chorych, u których zapalenie błony naczyniowej jest oporne na leczenie z zastosowaniem tradycyjnych leków immunosupresyjnych. Leki biologiczne mogą być zastosowane również 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.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 5 odpowiedzi z czego 3 zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do dalszego procedowania. Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Komparator	Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[REDACTED]	[REDACTED]
interwencje obecnie stosowane	<p>„Leczenie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki steroidowe; leki immunosupresyjne; adalimumab; kombinacje leków steroidowych, immunosupresyjnych i adalimumabu. <p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki steroidowe; NLPZ; leki miodriatyczne; leki przeciwjaskrowe; iniekcje doszkliskowe steroidów oraz anty-VEGF; iniekcje steroidów do torebki Tenona. <p>Leczenie operacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> chirurgia jaskry; chirurgia zaćmy; chirurgia ciała szklistego.” 	<p>„Stosowane według kolejności:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy – iniekcje pod błonę Tenona, doszkliskowe, dożylnie (metyloprednizolon), doustne; Cyklopleg ki; Terapia immunomodulująca: <ol style="list-style-type: none"> antymetabolity – Metotrexat, azathiopryna, mykofenolan mofetilu; inhibitory komórek T – cyklosporyna; Inhibitory TNF - rzadko” 	<p>„GI kokortykosteroidy: sterydoterapia doustna (prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), dożylna (metyloprednizolon) oraz miejscowa – krople (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon), iniekcje podspojówkowe (2-4 mg fosforanu deksametazonu), iniekcje doszkliskowe (octan triamcynolonu), implant doszkliskowy (dexametazon)</p> <p>Leki immunomodulujące: cyklosporyna, azathiopryna, metotrexat, cyklofosamid, kwas mykofenolowy, interferon – posiadają wiele systemowych działań niepożądanych, wymagają stałego monitorowania wybranych parametrów krwi w kierunku objawów niepożądanych. Są to leki stosowane „off-label” (poza wskazaniami), nie zarejestrowane w zapaleniach błony naczyniowej.”</p>
interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	<p>„U pacjentów którzy leczeni są przewlekłe z powodu ZBN może dochodzić do powikłań w wyniku stosowania steroidów oraz leków immunosupresyjnych. Leczenie adalimumabem będzie stosowane by zmniejszyć dawkę tych leków i wyeliminować ich działania niepożądane. Zastępowanie leków steroidowych lub immunosupresyjnych może dotyczyć przypadków,</p>	<p>„Sądzę, że wnioskowana technologia może zmniejszyć intensywność terapii kortykosteroidami lecz jej nie zastąpi.”</p>	<p>„GI kokortykosteroidy: sterydoterapia doustna (prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), dożylna (metyloprednizolon) oraz miejscowa – krople (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon), iniekcje podspojówkowe (2-4 mg fosforanu deksametazonu), iniekcje doszkliskowe (octan triamcynolonu), implant doszkliskowy (dexametazon)</p> <p>Leki immunomodulujące: cyklosporyna, azathiopryna, metotrexat, cyklofosamid, kwas mykofenolowy, interferon.”</p>

	w których nie stwierdza się poprawy przebiegu choroby. Istnieje jednak możliwość powrotu do leczenia lekami standardowymi w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji adalimumabu. Zastosowanie więc w terapii adalimumabu zmniejsza częstość użycia leków steroidowych i immunosupresyjnych ale nie pozwoli ich wyeliminować."		
interwencje najtańsze	„Najtańszą technologią stosowaną w przypadku ZBN jest leczenie systemowe i miejscowe sterydami."	„Najtańszą technologią w leczeniu zapalenia naczyń (pośrednie, tylne, całej naczyń) są kortykosteroidy podawane w kroplach miejscowo oraz jako iniekcje przygalkowe, doszkliskowe (triamcinolon) i lub doustnie (Encorton)."	„Sterydoterapia doustna (prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), dożylna (metyloprednizolon) oraz miejscowa – krople (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon), iniekcje podspojówkowe (2-4 mg fosforanu deksametazonu), iniekcje doszkliskowe (octan triamcynolonu)."
interwencje najskuteczniejsze	„Za najskuteczniejsze leczenie obecnie stosowane uważa się leczenie systemowe i miejscowe steroidami oraz lekami immunosupresyjnymi lub ich kombinacje."	„Najbardziej skuteczną technologią i najtańszą w Polsce (...) jest stosowanie kortykosteroidów. Kortykosteroidy są lekiem z wyboru w leczeniu zapaleń naczyń od wielu lat dobrze udokumentowanym w literaturze. Są efektywne w krótko i długoterminowym prowadzeniu pacjentów. Zwykle są dobrze tolerowane, lecz są obciążone występowaniem w większości przewidywalnych powikłań"	„Najskuteczniejszą terapią stosowaną w zapaleniu tylnego i pośredniego zapalenia błony naczyniowej w Polsce i Europie oraz Stanach Zjednoczonych jest stosowanie glikokortykosteroidów w różnej formie. Sterydoterapia doustna (prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), dożylna (metyloprednizolon) oraz miejscowa – krople (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon), iniekcje podspojówkowe (2-4 mg fosforanu deksametazonu), iniekcje doszkliskowe (octan triamcynolonu), implant doszkliskowy (dexametazon). Steroidy mają szybkie działanie przeciwzapalne, są tanie, łatwo dostępne, ponadto ogólna sterydoterapia jest również korzystna dla pierwotnej przyczyny systemowej."
interwencje zalecane w wytycznych postępowania klinicznego	<p>Ekspert wskazał wytyczne*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment Strategies in Non-Infectious Uveitis: General Concepts; David Díaz-Valle, Rosalía Méndez-Fernández; www.esciencecentral.org/ebooks; • Intermediate Uveitis Treatment & Management; http://emedicine.medscape.com/article/1208794-treatment; • 10 Clinical Pearls for Treating Uveitis; Susan Wittenberg; https://www.aao.org/young-ophthalmologists/yo-info/article/10-clinical-pearls-treating-uveitis; • Noninfectious Uveitis: Optimizing Drug Therapy; Marianne Doran; https://www.aao.org/evenet/article/noninfectious-uveitis-optimizing-drug-therapy; <p>*Przedstawione przez eksperta wytyczne kliniczne są oparte na opiniach pojedynczych lekarzy lub paneli ekspertów. W mniejszej AWA przedstawiono wytyczne kliniczne o wyższej wiarygodności (patrz rozdz. 3.4.1). Przedstawione w nich zalecenia są tożsame.</p>	„W Polsce nie ma wytycznych postępowania klinicznego we wskazaniu podanym na początku formularza"	„Brak jest wytycznych leczenia zapalenia błony naczyniowej w Europie, brak jest też dużych, wieloośrodkowych badań. Złotym standardem w zapaleniu tylnego i pośredniego zapalenia błony naczyniowej w Polsce i Europie oraz Stanach Zjednoczonych jest stosowanie glikokortykosteroidów w różnej formie. Sterydoterapia doustna (prednisolon 1-2 mg/kg m.c.), dożylna (metyloprednizolon) oraz miejscowa – krople (1% octan prednizolonu, 0,1% deksametazon), iniekcje podspojówkowe (2-4 mg fosforanu deksametazonu), iniekcje doszkliskowe (octan triamcynolonu), implant doszkliskowy (dexametazon). Steroidy mają szybkie działanie przeciwzapalne, są tanie, łatwo dostępne, ponadto ogólna sterydoterapia jest również korzystna dla pierwotnej przyczyny systemowej. Jednakże przewlekłe stosowanie steroidów daje wiele działań niepożądanych, zarówno okulistycznych (jaskra, zaćma), jak i ogólnych (nadciśnienie tętnicze, upośledzona tolerancja glukozy, zaburzenia nastroju, wzrost masy ciała, osteoporoza). Przy braku skuteczności leczenia steroidami, wdrażane jest leczenie biologiczne („corticosteroid-sparing drugs”): tradycyjne, jak cyklosporyna, mycophenolate, azathiopryna, metotrexat, bądź najnowsze – infliximab, adalimumab. Głównym wyznacznikiem skuteczności tak prowadzonego leczenia jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów poniżej progu związanego z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi, z jednoczesnym utrzymaniem choroby w stadium nieaktywnym"

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.71), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon. Powyższe leki sterydowe finansowane są w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a jednym z nich jest leczenie procesów zapalnych, w tym ZBN. Natomiast spośród wymienionych powyżej leków immunosupresyjnych, cyklosporyna jest finansowana m.in. w leczeniu endogennego ZBN, a pozostałe leki są finansowane m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych, w przebiegu których może wystąpić ZNB.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki sterydowe							
deksametazon							
Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	5 amp. 1 ml	5907464420700	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
metyloprednizolon							
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990154814	10,53	11,06	14,77	50%	7,39
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990683215	33,48	35,15	43,94	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990683123	6,50	6,83	8,03	ryczałt	4,43
Meprelon, tabl., 16 mg	Meprelon, tabl., 16 mg	5909990835539	21,55	22,63	28,99	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	5,40	5,67	8,03	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	11,34	15,41	ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
prednizolon							
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	10,21	13,75	ryczałt	3,20
prednizon							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
triamcynolon							
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990915446	15,65	16,43	21,22	30%	6,37
leki immunosupresyjne							
azatiopryna							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 sło k po 50 szt.)	5909990232819	22,03	23,13	29,10	ryczałt	3,20
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 sło k po 30 szt.)	5909990232826	13,61	14,29	17,46	ryczałt	4,31

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	58,20	ryczałt	7,11
cyklofosfamid							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	75,98	88,08	ryczałt	3,20
cyklosporyna							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,09	249,99	268,12	ryczałt	3,55
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	238,14	250,05	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	54,00	56,7	67,03	ryczałt	3,35
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	113,94	119,64	134,06	ryczałt	3,26
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	291,44	311,23	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	49,06	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	301,32	316,39	268,12	ryczałt	69,95
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	82,97	87,12	67,03	ryczałt	33,77
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	150,52	158,05	134,06	ryczałt	41,67
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	359,01	376,96	311,23	ryczałt	88,72
metotreksat							
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	18,04	18,94	24,23	ryczałt	3,20
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	80,63	84,66	96,74	ryczałt	3,20
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	268,79	282,23	301,04	ryczałt	4,27
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	322,55	338,68	358,76	ryczałt	5,12
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	215,04	225,79	243,33	ryczałt	3,41
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	107,51	112,89	126,44	ryczałt	3,20
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	161,28	169,34	185,42	ryczałt	3,20
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	53,77	56,46	64,61	ryczałt	4,60
Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	40,33	42,35	48,46	ryczałt	5,27

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	26,89	28,23	32,31	ryczałt	5,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	80,67	84,7	96,78	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	67,23	70,59	80,77	ryczałt	3,83
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	298,08	312,98	333,06	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	391,23	413,20	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	860,71	894,05	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	596,16	625,97	653,62	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	447,12	469,48	493,35	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	223,56	234,74	252,92	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	938,95	974,18	ryczałt	15,36
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	745,20	782,46	813,90	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	704,21	733,76	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	547,72	573,48	ryczałt	8,96
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	546,77	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,89	58,68	68,86	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,26	39,12	47,30	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,63	19,56	24,23	ryczałt	3,82
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	62,10	65,21	76,02	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,47	45,64	54,56	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	226,21	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	226,21	ryczałt	3,41

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,88	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,68	52,16	61,71	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,84	26,08	32,31	ryczałt	3,26
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,91	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	653,62	ryczałt	10,24
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,63	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	333,06	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	333,06	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	172,57	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	172,57	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	90,33	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,52	78,25	90,33	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,05	32,6	39,85	ryczałt	3,20
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	38,65	ryczałt	24,12
Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17	19,33	ryczałt	13,15
mykofenolan mofetylu							
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990707614	156,60	164,43	155,35	ryczałt	28,10
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	209,24	219,7	217,48	ryczałt	23,05
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	5909990707515	156,60	164,43	155,35	ryczałt	28,10
Mycofit/Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990750993	108,00	113,4	129,22	ryczałt	3,20
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472	108,00	113,4	129,22	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990718375	132,84	139,48	155,30	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405	132,84	139,48	155,30	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990715268	108,00	113,4	129,22	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 szt.	5909990807703	137,16	144,02	155,35	ryczałt	7,69
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990807741	137,16	144,02	155,35	ryczałt	7,69
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185	132,84	139,48	155,30	ryczałt	3,20
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208	132,84	139,48	155,30	ryczałt	3,20
takrolimus							
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990051052	54,83	57,57	64,40	ryczałt	6,63
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	109,64	115,12	128,81	ryczałt	3,77
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	347,90	365,3	386,43	ryczałt	3,20
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	587,76	617,15	644,04	ryczałt	3,21
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	74,41	78,13	64,40	ryczałt	27,19
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571	140,40	147,42	128,81	ryczałt	36,07
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	729,00	765,45	644,04	ryczałt	151,50
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	5909991192709	117,47	123,34	138,01	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	5909991192730	156,63	164,46	181,07	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	5909991192754	469,92	493,42	518,25	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909991192761	626,57	657,9	686,84	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	54,83	57,57	64,40	ryczałt	6,63
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	109,64	115,12	128,81	ryczałt	3,77
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	587,76	617,15	644,04	ryczałt	3,21
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	51,57	54,15	64,40	ryczałt	3,21
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	109,10	114,56	128,81	ryczałt	3,21
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	587,76	617,15	644,04	ryczałt	3,21
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	51,55	54,13	64,39	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	109,09	114,54	128,80	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	538,92	565,87	592,76	ryczałt	3,20

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus	„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”.	Komparatory wybrane poprawnie

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Glikokortykosteroidy: deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon	<p>„Według opinii polskiego eksperta z dziedziny okulistyki (w tym w leczeniu ZBN), praktyka kliniczna w Polsce w przypadku większości chorych nie jest zgodna z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi. Chorzy mimo braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami lub konieczności zmniejszenia dawki kortykosteroidów, nie otrzymują kolejnej linii leczenia, a kontynuują stosowanie kortykosteroidów.</p> <p>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 zapalnych, w tym zapalenia błony naczyniowej.”</p>	Komparatory wybrane poprawnie

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z technologiami leczniczymi wskazanymi w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz z przedstawionymi w otrzymanych przez Agencję opiniach ekspertów klinicznych. Uwzględniono technologie aktualnie refundowane w szerszym niż wnioskowane wskazanie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leczenie immunosupresyjne nie zostało uwzględnione w oszacowaniach przeprowadzonych w ramach AE i AWB wnioskodawcy, przez co istnieje ryzyko, iż w powyższych analizach uwzględniono nieprawidłowy komparator. Przyjęte przez wnioskodawcę podejście może zaniżyć wyniki przeprowadzonych obliczeń dotyczących kosztów BSC i negatywnie wpływa na wiarygodność AE i AWB wnioskodawcy. Również przeprowadzona przez wnioskodawcę w ramach AKL strategia wyszukiwania dowodów naukowych w biomedycznych bazach danych, nie uwzględniała zapytań odnoszących się do terapii immunosupresyjnej.

Wnioskodawca wskazał, iż: „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 (leczona immunoterapią – dopisek analityka AOTMiT), 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 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”.

Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca opisał prawidłowe komparatory (APD wnioskodawcy), jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, nie zostały one w pełni uwzględnione w pozostałych analizach załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego (AE, AWB).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy (AKL) było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa 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 immunosupresyjnych”, z terapią sterydową (deksametazon, prednizon, prednizolon, triamcynolon i metyloprednizolon) i immunosupresyjną (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus).

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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.”	„Niezgoda z kryteriami włączenia, np. chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej.”	Kryteria włączenia nie obejmują pacjentów stosujących terapię immunosupresyjną, uwzględnionych w projekcie przedmiotowego programu lekowego. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Interwencja	„Adalimumab podawany podskórnie. 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.”	Interwencję określono zgodnie z ChPL Humira pod względem dawkowania, sposobu i częstości podawania.
Komparatory	BSC w ramach którego stosowane są leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus. Leki steroidowe: deksametazon, prednizon, prednizolon, triamcynolon i metyloprednizolon. Pacjent musi kontynuować terapię tymi samymi lekami steroidowymi, którymi był wcześniej leczony.	„Niegodny z założeniami”	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>„Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Włączano m.in. następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenie leczenia; - stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka; - najlepsza skorygowana ostrość wzroku; - stopień zamglenia ciała szklistego; - obrzęk plamki; - wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych; - kontrola choroby; - profil bezpieczeństwa.” 	<p>„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.”</p>	<p>Uwzględnione przez wnioskodawcę punkty końcowe (PK) są zgodne z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz otrzymanych przez Agencję opiniach ekspertów, dotyczących oceny skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii ZBN.</p> <p>Oceniane PK są również zgodne z kryteriami oceny skuteczności terapii w ramach przedmiotowego PL.</p>
Typ badań	<p>„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>Do analizy włączano także przedłużenia badań z grupą kontrolną.</p> <p>Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).”</p>	<p>„Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków”</p>	Brak uwag.
Inne kryteria	<p>„Publ kacje w językach: polskim i angielskim”</p>	<p>„Publikacje w językach innych niż polski i angielski.”</p>	Brak uwag.
	<p>„Publ kacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne.</p> <p>Materiały konferencyjne włączano do analizy wyłącznie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy.”</p>	<p>„Niezdadne z założonymi.”</p>	Brak uwag.

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przeгляд systematyczny wnioskodawcy, przeprowadzony w celu odnalezienia badań pierwotnych, wykonano poprzez przejście właściwych baz informacji naukowej (Medline, Embase, biblioteka Cochrane) i innych źródeł danych (przeгляд referencji, wyszukiwarek internetowych, strony EMA i FDA, rejestrów badań), zalecanych w polskich wytycznych HTA. W ramach analizy podstawowej jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 18.04.2017 r.

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę strategie wyszukiwania zostały wykonane prawidłowo, jednakże nie uwzględniono w nich zapytań dotyczących terapii immunosupresyjnej. Uzasadnienie wnioskodawcy dla takiego postępowania przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

W wyniku kontrolno-aktualizującego wyszukiwania własnego (28.06.2017 r.), poza badaniami włączonymi do podstawowej AKL wnioskodawcy, analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedynie publikacje dotyczące porównania adalimumabu z BSC (w skład którego wchodzi GKS i terapia

immunosupresyjna), natomiast nie odnaleziono publikacji, w których porównywano bezpośrednio adalimumab z terapią kortykosteroidami (GKS) w populacji pacjentów zgodną z wnioskowaną. W związku z powyższym w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie publikacji pozwalających na przeprowadzenie pośredniego porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ADA względem GKS. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnego badania, gdyż żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 3.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy podstawowej wnioskodawcy włączono:

- 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania oceniające adalimumab vs BSC: VISUAL I i VISUAL II;
- 1 jednoramienne badanie otwarte stanowiące fazę przedłużoną badań VISUAL I i VISUAL II: VISUAL III.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono badania uwzględnione w podstawowej AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrótna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VISUAL I <i>Jaffe 2016</i> <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, dwuramienne z grupami równoległymi, superiority. Okres obserwacji: do momentu wystąpienia 138 przypadków niepowodzenia leczenia. Ostatecznie odnotowano 144 przypadki niepowodzenia leczenia (u 6 chorych wykazano je w trakcie procesu zamykania badania), maksymalnie leczenie stosowano przez 80 tyg. Interwencje: ADA+BSC - ADA s.c. w dawce 80 mg w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia badania; PLC+BSC - PLC s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia badania. Leczenie wspomagające / BSC: prednizon doustnie w dawce 60 mg/dobę w tygodniu 0., następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obowiązkowa redukcja przyjmowanej dawki do momentu całkowitego zaprzestania stosowania w tygodniu 15. Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego. Chorzy stosujący kortykosteroidy działające miejscowo w chwili rozpoczęcia badania obowiązkowo zmniejszali dawkę tego leku w czasie od 1. do 9. tygodnia badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. r.ż.; • rozpoznana aktywna postać nieinfekcyjnego ZBN oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem; • doustne stosowanie prednizonu lub ekwiwalentu przez co najmniej 2 tygodnie przed wizytą kwalifikacyjną w dawce 10-60 mg/dobę oraz stosowanie stałej dawki w okresie od wizyty kwalifikacyjnej do wizyty początkowej; • udokumentowana odpowiednia wcześniejsza odpowiedź kliniczna na leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie; • brak zakażenia gruźlicą; • dobry ogólny stan zdrowia oraz możliwość samodzielnego wykonywania iniekcji s.c.; • stosowane skutecznych metod antykoncepcyjnych w czasie trwania badania i przez 150 dni od podania ostatniej dawki badanego leku. <u>Liczba pacjentów*</u> Grupa ADA+BSC: 110; Grupa PLC+BSC: 107;	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia w i po 6 tyg. terapii. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka; • stopień przymglenia ciała szklistego; • najlepsza skorygowana ostrość wzroku; • czas do wystąpienia obrzęku płamki; • zmiana centralnej grubości siatkówki; • zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych (VFQ-25); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VISUAL II</p> <p><i>Nguyen 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwuramiennie z grupami równoległymi, superiority.</p> <p>Okres obserwacji: do momentu wystąpienia 106 przypadków niepowodzenia leczenia, maksymalnie 80 tygodni.</p> <p>Interwencje:</p> <p>ADA+BSC - ADA s.c. w dawce 80 mg w czasie wizyty początkowej, a następnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia badania;</p> <p>PLC+BSC - PLC s.c. w czasie wizyty początkowej, a następnie co dwa tygodnie począwszy od 1. tygodnia badania.</p> <p>Leczenie wspomagające / BSC: prednizon doustnie w dawce 10-35 mg/dobę w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu, następnie rozpoczęta w tygodniu 2. obligatoryjna redukcja przyjmowanej dawki do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania (5 mg/tydzień w tygodniu 2-5, następnie mniejsze tempo redukcji).</p> <p>Chorzy mogli stosować zdefiniowane, stałe dawki jednego leku immunosupresyjnego oraz/lub miejscowo działającego leku steroidowego. Wszyscy chorzy zaprzestali stosowania miejscowych kortykosteroidów przed upływem 9. tygodnia leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż; • nieaktywna postać nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) – brak aktywnego stanu zapalnego przez co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania, wymagająca w celu kontroli stałego podawania doustnych kortykosteroidów (prednizon w dawce 10-35 mg/dobę) oraz spełnienie (w ocenie badacza w czasie kwalifikacji oraz wizyty początkowej) dla obu oczu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak aktywnych zmian zapalnych naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki; ○ stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka wg kryteriów SUN $\leq 0,5+$; ○ stopień przymglenia ciała szklстого wg kryteriów NEI/SUN $\leq 0,5+$; • stosowanie prednizonu doustnie w dawce 10-35 mg/dobę (lub ekwiwalent) w trakcie wizyty początkowej, dodatkowo dawka nie mogła być zwiększana w ciągu 28 dni, ani zmniejszana w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę początkową; • udokumentowane wystąpienie w trakcie 18 miesięcy poprzedzających wizytę kwalifikacyjną co najmniej jednego zaostrzenia choroby, które wystąpiło do 28 dni po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów stosowanych doustnie; • brak zakażenia gruźlicą; • dobry ogólny stan zdrowia oraz możliwość samodzielnego wykonywania iniekcji s.c.; • stosowanie skutecznych metod antykoncepcji lub faza menopauzalna od co najmniej 1 roku. <p><u>Liczba pacjentów*:</u> Grupa ADA+BSC: 115; Grupa PLC+BSC: 111.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia w i po 2 tyg. terapii. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka; • stopień przymglenia ciała szklстого; • najlepsza skorygowana ostrość wzroku; • czas do wystąpienia obrzęku płamki; • zmiana centralnej grubości siatkówki; • zmiana wyniku kwestionariusza funkcji wzrokowych; • częstość występowania kontroli choroby; • profil bezpieczeństwa.
<p>VISUAL III</p> <p><i>Suhler 2016 (abstrakt)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, wieloośrodkowe. Faza przedłużona badań VISUAL I i VISUAL II</p> <p>Okres obserwacji: dla daty odcięcia danych 31 sierpnia 2015 rok (dane uwzględnione w abstrakcie Suhler 2016), okres obserwacji wynosił 174 tygodnie dla chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania (VISUAL II) oraz 222 tygodnie dla chorych z postacią aktywną (VISUAL I).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • nieinfekcyjne ZBN oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej); • uczestnictwo w badaniu VISUAL I lub VISUAL II i wykazanie niepowodzenia leczenia (tzn. chorzy z aktywną postacią ZBN) bądź udział w badaniu do czasu jego zakończenia (nieaktywna postać ZBN). <p><u>Liczba pacjentów:</u> n = 371.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia; • kontrola choroby; • brak nowych aktywnych zmian zapalnych; • stopień nacieków komórkowych $\leq 0,5$; • stopień przymglenia ciała szklстого $\leq 0,5$; • średnia wartość BCVA; • zastosowanie układowych kortykosteroidów; • profil bezpieczeństwa (wskaźnik częstości występowania zdarzeń

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencje:</p> <p>ADA+BSC - ADA s.c. w dawce 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p>U chorych z aktywną postacią ZBN leczenie wspomagające z zastosowaniem kortykosteroidów (doustnych lub miejscowych) i/lub leków immunosupresyjnych stosowano, gdy było to konieczne w celu kontroli stanu zapalnego;</p> <p>U chorych z nieaktywną postacią ZBN dozwolone było kontynuowanie, odstawienie lub zmniejszenie dawki stosowanych leków wspomagających (kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne).</p>		niepożądanym).

* liczebność populacji ITT uwzględnionej w ocenie skuteczności klinicznej. W ramach oceny bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku: VISUAL I - ADA+BSC n=111, PLC+BSC n=112, VISUAL II – ADA+BSC n=115, PLC+BSC n=114. Zgodnie z publikacjami źródłowymi do badań VISUAL I i II, z populacji ITT wyłączono pacjentów z niewystarczającym compliance według wytycznych Good Clinical Practice i z niekompletnymi danymi dot. przebiegu terapii.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Metodykę badań włączonych do podstawowej AKL wnioskodawcy oceniono za pomocą skali opisowej wg Cochrane oraz skalarnej wg Jadad. Poniżej podano ocenę badań zalecaną w polskich wytycznych HTA.

Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu					
	Selekcji – losowy przydział grup	Selekcji – utajnienie kodu randomizacji	Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania
VISUAL I	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
VISUAL II	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnionego kodu randomizacji, zaślepienia, niskim odsetkiem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w analizowanych badaniach, ryzyko błędu w tych domenach określono jako niskie.

Przeprowadzona przez autorów AKL wnioskodawcy ocena jakości badań zgodnie z wytycznymi HTA została przeprowadzona prawidłowo. W związku z brakiem publikacji pełnotekstowej z badania VISUAL III nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny jakości tego badania.

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono również ocenę jakości i wagi opublikowanych danych według skali GRADE: „Jakość danych z badań randomizowanych (VISUAL I i VISUAL II – przypis analityka AOTMiT) uznano za wysoką w przypadku wyników pochodzących z publikacji opublikowanych, zaś jakość danych pochodzących z materiałów nieopublikowanych tj. otrzymanych od Zamawiającego obniżono do średniej. W przypadku jednoramiennego badania VISUAL III, jakość danych uznano za bardzo niską.”

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „część wyników badania VISUAL I i badania VISUAL II nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące m.in. z dokumentów EMA 2016, ChPL 2017 czy z bazy The U.S. National Institutes of Health;
- w badaniu VISUAL I uczestniczyli chorzy z aktywną postacią nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego ≥ 2 tygodnie leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem. Do badania włączano jedynie chorych, u których udokumentowano odpowiednią wcześniejszą odpowiedź kliniczną na leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie (ekwiwalent prednizonu w dawce do 1 mg/kg/dobę), zaś wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź kliniczna na leczenie kortykosteroidami w wysokich dawkach stanowiła kryterium wykluczenia chorych z badania;

- dane dotyczące zastosowania przez chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy leków immunomodulujących w trakcie trwania badania są ograniczone. W ramach analizy przedstawiono wszystkie dostępne dane dotyczące częstości stosowania przez chorych leków immunomodulujących w chwili rozpoczęcia badania;
- z uwagi na małą liczebność podgrup i eksploracyjny charakter analizy w podgrupach wyniki dotyczące skuteczności leczenia przedstawione w podziale uwzględniającym stosowanie leków immunosupresyjnych na początku badania, a także wyjściowe rozpoznanie są obciążone niepewnością;
- dla części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach do badań włączonych do analizy nie przedstawiono danych umożliwiających samodzielne określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami, istotność ta została określona w oparciu o p-wartość podaną w badaniu lub dane zostały przedstawione w analizie jedynie poglądowo (dotyczy np. oceny bezpieczeństwa np. liczba zdarzeń/100pacjentolat);
- odnotowano drobne rozbieżności między niektórymi danymi przedstawionymi w pełnotekstowych publikacjach a danymi zamieszczonymi w dokumentach EMA 2016 lub FDA 2017 bądź dokumentach od Zamawiającego, wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione;
- w niniejszym raporcie dodatkowo uwzględniono wyniki skuteczności terapii ADA+BSC z badania VISUAL III, przedstawione w publikacji EMA 2016 i abstrakcie konferencyjnym Suhlert 2016. Badanie VISUAL III stanowi przedłużenie badań VISUAL I i VISUAL II. Badanie VISUAL III jest badaniem niezakończonym. W przeszukiwanych głównych bazach informacji medycznej nie odnaleziono opublikowanej pełnotekstowej publikacji do tego badania, w związku z czym wyniki przedstawione z odnalezionych publikacji należy traktować z ostrożnością.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- jednym z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego PL jest „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**”, natomiast do badania VISUAL I kwalifikowano pacjentów z „rozpoznaną aktywną postacią nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) mimo trwającego **≥ 2 tygodnie** leczenia podawanym doustnie prednizonem (10-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem”;
- jednym z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego PL jest „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 typów leków trwającej krócej niż 3 miesiące”, natomiast do badania VISUAL II kwalifikowano pacjentów „stosujących prednizon doustnie w dawce 10-35 mg/dobę (lub ekwiwalent) w trakcie wizyty początkowej, dodatkowo dawka nie mogła być zwiększana w ciągu 28 dni, ani zmniejszana w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę początkową” oraz z „udokumentowanym wystąpieniem w trakcie 18 miesięcy poprzedzających wizytę kwalifikacyjną co najmniej jednego zaostrzenia choroby, które wystąpiło do 28 dni po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów stosowanych doustnie”;
- w badaniu VISUAL II w kryteriach uniemożliwiających włączenie uwzględniono „stosowanie metotreksatu, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu (lub ekwiwalentu), azatiopryny lub takrolimusu w czasie 28 dni poprzedzających udział w badaniu lub stosowanie w tym okresie leków immunosupresyjnych innych niż wymienione” i „zmiana dawkowania dopuszczalnego wspomagającego leczenie jednym lekiem immunosupresyjnym w ciągu 28 dni poprzedzających wizytę początkową lub stosowanie w czasie wizyty początkowej leku immunosupresyjnego w dawce przekraczającej dopuszczalny zakres”, natomiast kryteria selekcji i przeciwwskazania do PL nie odnoszą się do powyższych kwestii;
- w badaniu VISUAL I i VISUAL II w kryteriach uniemożliwiających włączenie uwzględniono: „stosowanie w przeszłości leków anti-TNF-alfa lub jakichkolwiek leków biologicznych (za wyjątkiem iniekcji doszkliskowej w terapii anti-VEGF), wywierających potencjalny wpływ na leczenie nieinfekcyjnego ZBN”, „stosowanie więcej niż jednego leku immunosupresyjnego (z wyjątkiem kortykosteroidów) w czasie wizyty początkowej”, „przeciwwskazanie do stosowania kropli rozszerzających źrenice”, „stosowanie chlorambucylu (także w przeszłości)”, „stosowanie leku Retisert (implant doszkliskowy zawierający kortykosteroidy) w ciągu 3 lat poprzedzających wizytę początkową lub – w przypadku wystąpienia powikłań związanych z jego stosowaniem – usunięcie implantu Retisert w okresie 90 dni przed wizytą początkową”, „stosowanie kortykosteroidów w podaniu doszkliskowym (ang. intraocular) lub okołogałkowym (ang. *periocular*) w ciągu 30 dni przed wizytą początkową”, „stosowanie leku Ozurdex (implant zawierający deksametazon) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę początkową”, „stosowanie doszkliskowej terapii anti-VEGF w ciągu 45 dni poprzedzających wizytę początkową (produkty: Lucentis (ranibizumab) lub Avastin (bewacizumab))”

lub stosowanie leku VEGF Trap lub Eylea (aflibercept) w ciągu 60 dni poprzedzających wizytę początkową”, „stosowanie dożkiłstkowe metotreksatu w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę początkową”, „stosowanie układowych leków z grupy inhibitorów anhidrazy węglanowej w ciągu 1 tygodnia przed wizytą kwalifikacyjną”, „stosowanie cyklofosfamidu w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę początkową”, „stosowanie w przeszłości leków biologicznych o udowodnionym lub potencjalnym wpływie na wywoływanie PML (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa)”, „planowany zabieg chirurgiczny oka w czasie 80 tygodni od rozpoczęcia badania”, natomiast kryteria selekcji i przeciwwskazania do PL nie odnoszą się do powyższych kwestii;

- okres aktywnego leczenia w badaniach VISUAL I i VISUAL II wynosił maksymalnie 80 tyg., natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego PL leczenie (w przypadku braku powikłań) powinno być prowadzone przez 24 miesiące (~104 tyg.). Zamieszczone w AKL wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla ADA we wnioskowanym wskazaniu dla dłuższego niż 80 tyg. horyzontu czasowego pochodzą z aktualnie trwającego badania VISUAL III (faza przedłużona badań VISUAL I i VISUAL II) i zostały przedstawione jedynie w publikacji EMA 2016 i abstrakcie konferencyjnym Suhler 2016, co wpływa negatywnie na ich wiarygodność;
- zgodnie z deklaracją autorów badań VISUAL I i II przedstawione w publikacjach wyniki dla ocenianych PK dotyczących skuteczności dotyczyły populacji ITT. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w obydwu badaniach z populacji ITT wyłączono pacjentów z niewystarczającym compliance według wytycznych Good Clinical Practice i z niekompletnymi danymi dot. przebiegu terapii (VISUAL I – 6 chorych, VISUAL II – 3 chorych). Jest to podejście niezgodne z definicją populacji ITT zgodnie z którą obejmuje ona wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Wyniki dla PK dotyczących bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania).

Przedstawione powyżej ograniczenia wskazują na różnice pomiędzy populacjami pacjentów kwalifikowanych do uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych i populacją pacjentów kwalifikujących się do przedmiotowego PL.

W ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono informacji dotyczących postępowania z pacjentami po zaprzestaniu leczenia ADA.

Uwzględnione w AKL wnioskodawcy PK są zgodne z wskazanymi przez ekspertów klinicznych w otrzymanych przez Agencję opiniach, dotyczących istotnych klinicznie PK we wnioskowanym wskazaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych;
- niniejszy raport dotyczy m.in. chorych, u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w tej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, że w opinii CHMP przedstawionej w publikacji EMA 2016, mimo braku dowodów z badań klinicznych, nie ma przesłanek wskazujących na odmienną skuteczność czy bezpieczeństwo produktu leczniczego Humira® w populacji chorych, u których zastosowanie leków steroidowych nie jest właściwe. Dlatego też CHMP uznał za zasadne rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Humira® o tę populację chorych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań dotyczących populacji pacjentów, u których nie stosowano GKS i byli leczeni tylko za pomocą terapii immunosupresyjnej;
- Odnaleziono kilka błędów ekstrakcji danych dotyczących przedstawionych w AKL wnioskodawcy zakresów przedziału ufności dla ocenianych punktów końcowych, jednak były one niewielkie ($\pm 0,05$) i w żadnym przypadku nie wpływały na zmianę wnioskowania.
- Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla nie wykonania syntezy ilościowej włączonych do AKL badań klinicznych.

Jakościowa synteza wyników w AKL wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale AWA wyniki dla, których wykazano istotne statystyczne różnice między porównywanymi technologiami zaznaczono pogrubioną czcionką. Różnicę ryzyk (RD) przedstawiono jako punkty procentowe, za AKL wnioskodawcy.

W niniejszej AWA nie przedstawiono wszystkich wyników z AKL wnioskodawcy, m.in. punktów końcowych, dla których wyniki zostały przedstawione jedynie w publikacji EMA 2016, bez wskazania wartości parametrów oraz liczebności pacjentów w poszczególnych grupach, gdyż nie była możliwa ich weryfikacja.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym badań VISUAL I i VISUAL II było niepowodzenie leczenia występujące odpowiednio w co najmniej 6. tygodniu lub w co najmniej 2. tygodniu badania. Był to złożony punkt końcowy. U pacjentów oceniano m.in. niepowodzenie leczenia związane z: wystąpieniem nowych zmian zapalnych, zmianą najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zmianą stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka i zmianą stopnia przymglenia ciała szklistego.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego z badań VISUAL I i VISUAL II – dane ciągłe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		HR (95% CI)
		Mediana (IQR) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N	
Niepowodzenie leczenia ogółem						
Populacja ITT						
VISUAL I (Jaffe 2016, NCT01138657)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.)*	5,6 (3,0; n/o)**	110	3,0 (1,5; 5,6)***	107	0,50 (0,36; 0,70)
VISUAL II (Nguyen 2016, NCT01124838)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.)#	n/o (4,7; n/o)##	115	8,3 (3,0; n/o)	111	0,57 (0,39; 0,84)###
Niepowodzenie leczenia – ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia						
Populacja ITT						
VISUAL I (EMA 2016, Jaffe 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego (≥ 6 tyg.)	n/o (b/d)	110	6,2 (b/d)	107	0,32 (0,18; 0,58)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych (≥ 6 tyg.)	n/o (b/d)		8 (b/d)		0,38 (0,21; 0,69)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (≥ 6 tyg.)	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,51 (0,30; 0,86)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 6 tyg.)	n/o (b/d)		10,9 (b/d)		0,56 (0,32; 0,98)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		HR (95% CI)
		Mediana (IQR) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N	
VISUAL II (Nguyen 2016, EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego (≥ 2 tyg.)	n/o (b/d)	115	n/o (b/d)	111	0,79 (0,34; 1,81)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych (≥ 2 tyg.)	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,55 (0,26; 1,15)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (≥ 2 tyg.)	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,70 (0,42; 1,18)
	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 2 tyg.)	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,33 (0,16; 0,70)

* zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie FDA 2017 mediana (95% CI) wynosiła 5,6 (3,9; 9,2) w grupie badanej i 3,0 (2,7; 3,7) w grupie kontrolnej;

** zgodnie z danymi z publikacji Jaffe 2016 mediana wynosi 24 tyg.;

*** zgodnie z danymi z publikacji Jaffe 2016 mediana wynosi 13 tyg.;

zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie FDA 2017 mediana (95% CI) wynosiła n/o (b/d) w grupie badanej i 8,3 (4,8; 12,0) w grupie kontrolnej;

zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Nguyen 2016: mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła powyżej 18 mies. u chorych w grupie badanej, brak możliwości oszacowania gdyż u ponad połowy chorych w grupie badanej nie odnotowano niepowodzenia leczenia;

zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2016 u 6 (75,0%) z 8 chorych, u których odnotowano przeciwciała przeciwko ADA wykazano niepowodzenie leczenia, mediana (zakres) czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia u tych chorych wynosiła 16 (10; 31) tygodni; według danych przedstawionych w publikacji Nguyen 2016 u chorych, u których nie odnotowano przeciwciał przeciwko ADA, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie była możliwa do oszacowania.

Zarówno w badaniu VISUAL I, jak i VISUAL II wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami dla pierwszorzędnego punktu końcowego: niepowodzenie leczenia. Dla populacji ITT w badaniu VISUAL I mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 5,6 miesiący w grupie stosującej ADA+BSC oraz 3 miesiące w grupie PLC+BSC, HR=0,50 (95%CI: 0,36; 0,70). Dla populacji ITT w badaniu VISUAL II mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie osiągnięto mediany, gdyż u ponad 50% chorych stosujących ADA+BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia, HR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,84).

Istotne statystycznie różnice osiągnięto również dla części wyników dotyczących wystąpienia niepowodzenia leczenia w podgrupach pacjentów oraz ze względu na przyczynę wystąpienia niepowodzenia leczenia (analiza post hoc):

- w badaniu VISUAL I uzyskano IS wyniki na korzyść ADA dla następujących PK: czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych z idiopatycznym ZBN, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 6 tyg.) u chorych, którzy nie stosowali terapii immunomodulującej w chwili rozpoczęcia badania, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych u chorych z aktywnymi zmianami zapalnymi w chwili rozpoczęcia badania (≥ 6 tyg.), czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka u chorych ze stopniem nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.), Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.) i czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia związanego z przymgleniem ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 2 na początku badania (≥ 6 tyg.);
- w badaniu VISUAL II uzyskano IS wyniki na korzyść ADA dla następujących PK: czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których odnotowano ≥ 2 zaostrzenia choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień nacieków komórkowych i stopień przymglenia ciała szklistego wynosiły 0, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) u chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień nacieków komórkowych i stopień przymglenia ciała szklistego

wynosiły <0,5 i czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (≥ 2 tyg.) z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka u chorych, u których odnotowano ≥ 2 zaostżenia choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Szczegółowe wyniki dla powyższych PK przedstawiono w rozdz.: 3.8.1. AKL wnioskodawcy.

Drugorzędowe punkty końcowe

Z uwagi na wiarygodność przedstawianych danych, poniżej zaprezentowano wyniki tylko dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych z badań VISUAL I i VISUAL II, które zostały zamieszczone w pełno-tekstowych publikacjach. Kolejność wyników w tabelach przedstawiono zgodnie z hierarchią ważności uwzględnioną w przedmiotowych badaniach. Wyniki dla wszystkich przedstawionych drugorzędowych PK znajdują się w rozdz.: 3.8.2-3.8.9 AKL wnioskodawcy. W celu zachowania zwięzłego charakteru AWA, dla punktów końcowych w których przedstawiano oddzielnie wartości dla lewego i prawego oka, a następnie wynik ogólny (np.: zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka), poniżej przedstawiano jedynie wynik ogólny. Szczegółowe wartości dla lewego i prawego oka znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz.:3.8.2, 3.8.3 i 3.8.4.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych - dane dychotomiczne

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania niepowodzenia leczenia – populacja ITT								
VISUAL I (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 6 tyg.)	60 (54,5)	110	84 (78,5)	107	0,33 (0,18; 0,60)	-0,24 (-0,36; -0,12)	5 (3; 9)
VISUAL II (Nguyen 2016)	Niepowodzenie leczenia ogółem (≥ 2 tyg.)	45 (39,1)	115	61 (55,0)	111	0,53 (0,31; 0,89)	-0,16 (-0,29; -0,03)	7 (4; 34)
Częstość występowania niepowodzenia leczenia, ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia – populacja ITT								
VISUAL I (Jaffe 2016)	Zmiany zapalne naczyń i siatkówki (≥ 6 tyg.)	17 (15,5)	110	29 (27,1)	107	0,49 (0,25; 0,96)	-0,12 (-0,22; -0,01)	9 (5; 100)
	Zwiększenie stopnia nacieków w komorze przedniej oka (≥ 6 tyg.)	24 (21,8)		34 (31,8)		0,60 (0,33; 1,10)	-0,10 (-0,22; 0,02)	n/d
	Zwiększenie stopnia przymglenia ciała szklanego (≥ 6 tyg.)	16 (14,5)		39 (36,4)		0,30 (0,15; 0,57)	-0,22 (-0,33; -0,11)	5 (4; 10)
VISUAL II (Nguyen 2016, EMA 2016)	Zmiany zapalne naczyń i siatkówki (≥ 2 tyg.)	12 (10,4)	115	17 (15,3)	111	0,64 (0,29; 1,42)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d
	Zwiększenie stopnia nacieków w komorze przedniej oka (≥ 2 tyg.)	27 (23,5)		30 (27,0)		0,83 (0,45; 1,51)	-0,04 (-0,15; 0,08)	n/d
	Zwiększenie stopnia przymglenia ciała szklanego (≥ 2 tyg.)	11 (9,6)		11 (9,9)		0,96 (0,40; 2,32)	-0,003 (-0,08; 0,07)	n/d
Częstość występowania niepowodzenia leczenia, ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia – analiza w podgrupach								
VISUAL I (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem aktywnych zmian zapalnych u chorych ze zmianami zapalnymi naczyń i siatkówki na początku badania (≥ 6 tyg.)	17 (21,3)	80	25 (39,7)	63	0,41 (0,20; 0,86)	-0,18 (-0,33; -0,03)	6 (4; 34)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
	Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem nacieków w komorze przedniej oka u chorych ze stopniem nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)	19 (43,2)	44	20 (47,6)	42	0,91 (0,39; 2,12)	-0,02 (-0,23; 0,18)	n/d
	Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 1 na początku badania (≥ 6 tyg.)	15 (19,5)	77	33 (45,8)	72	0,29 (0,14; 0,59)	-0,26 (-0,41; -0,12)	4 (3; 9)
	Niepowodzenie leczenia związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklistego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklistego ≥ 2 na początku badania (≥ 6 tyg.)	11 (20,0)	55	26 (50,0)	52	0,25 (0,11; 0,59)	-0,30 (-0,47; -0,13)	4 (3; 8)

W badaniach VISUAL I i VISUAL II uzyskano istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść ADA+BSC vs BSC dla częstości występowania niepowodzenia leczenia w populacji ITT. W badaniu VISUAL I uzyskano również IS różnice na korzyść ocenianej technologii lekowej dla częstości występowania niepowodzenia leczenia z powodu zmiany zapalnych naczyń i siatkówki oraz zwiększenia stopnia przymglenia ciała szklistego. W badaniu VISUAL II uzyskano IS wynik jedynie dla oceny częstości występowania niepowodzenia leczenia z powodu zmniejszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

Wyniki dla przedstawionych poniżej PK z badania VISUAL I dotyczą porównania najlepszej uzyskanej przez pacjentów wartości dla danego parametru do 6 tyg. badania vs. wyniki uzyskany na zakończenie eksperymentu (do 80 tyg. terapii lub w trakcie ostatniego odczytu przed wyłączeniem pacjenta z badania). Uwaga nie dotyczy PK: czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku plamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku plamki na początku badania (≥ 6 tyg.).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych - dane ciągłe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)
		Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	
Zmiana wyniku VFQ względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.						
VISUAL I (Jaffe 2016, NCT01138657)	Wynik całkowity	-1,30 (10,98) (jedn. na skali)	101	-5,50 (11,97) (jedn. na skali)	102	4,20 (1,02; 7,38)^{&a}
	Widoczność z dalekiej odległości	-3,77 (13,41) (jedn. na skali)		-5,64 (14,65) (jedn. na skali)		1,87 (-1,99; 5,73)
	Widoczność z bliskiej odległości	-2,97 (16,78) (jedn. na skali)		-8,09 (17,75) (jedn. na skali)		5,12 (0,37; 9,87)
	Ból gałki ocznej	-2,60 (15,34) (jedn. na skali)		-12,62 (21,44) (jedn. na skali)		10,02 (4,90; 15,14)
VISUAL I (Sheppard 2015)	Wynik całkowity – analiza długookresowa	b/d (jedn. na skali)	110	b/d (jedn. na skali)	107	3,07 (2,09; 4,06) %
Zmiana wyniku VFQ względem wartości początkowych						
VISUAL II (Nguyen 2016, NCT01124838)	Wynik całkowity	3,36 (11,73) (jedn. na skali)	115	1,24 (10,70) (jedn. na skali)	109	2,12 (-0,84; 5,08)
	Widoczność z dalekiej odległości	2,64 (17,17) (jedn. na skali)		0,76 (16,25) (jedn. na skali)		1,88 (-2,53; 6,29)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)
		Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	
	Widoczność z bliskiej odległości	3,88 (18,30) (jedn. na skali)		3,98 (17,40) (jedn. na skali)		-0,10 (-4,81; 4,61)
	Ból gałki ocznej	3,42 (21,32) (jedn. na skali)		2,87 (17,23) (jedn. na skali)		0,55 (-4,51; 5,61)
Zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem						
VISUAL I (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	b/d (jedn. na skali)	101	b/d (jedn. na skali)	102	-0,29 (-0,51; -0,07)*%
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych	b/d (jedn. na skali)	115	b/d (jedn. na skali)	110	-0,14 (-0,37; 0,08)***
Zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem						
VISUAL I (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	b/d (jedn. na skali)	101	b/d (jedn. na skali)	103	-0,27 (-0,43; -0,11)#%
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych	b/d (jedn. na skali)	115	b/d (jedn. na skali)	110	-0,13 (-0,28; 0,01)###^%
Zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem						
VISUAL I (Jaffe 2016)	Zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	b/d (logarytm)	101	b/d (logarytm)	103	-0,07 (-0,11; -0,02)\$%
VISUAL II (Nguyen 2016)	Zmiana względem wartości początkowych	b/d (logarytm)	115	b/d (logarytm)	110	-0,04 (-0,08; 0,01)\$§%
Czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT						
VISUAL I (Jaffe 2016, NCT01138657)	Czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku płamki na początku badania (≥ 6 tyg.)	Mediana (IQR) [mies.] 11,1 (2,6; 15,9)	55	Mediana (IQR) [mies.] 6,2 (1,4; n/o)	45	HR (95% CI) 0,70 (0,39; 1,26)
VISUAL II (Nguyen 2016, ECT 2009-016008-22)	Czas do wystąpienia w co najmniej jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku płamki na początku badania (≥ 2 tyg.)	Mediana (IQR) [mies.] n/o (n/o; n/o)	90	Mediana (IQR) [mies.] n/o (n/o; n/o)	95	HR (95% CI) 0,75 (0,34; 1,69)
Centralna grubość siatkówki – wynik ogółem						
VISUAL I (Jaffe 2016, NCT01138657)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg.	b/d (%)	101	b/d (%)	102	-11,4 (-20,9; -1,8)%
VISUAL I (EMA 2016)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. w podgrupie chorych bez obrzęku płamki, bez otworu w płamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki w chwili rozpoczęcia badania [§]	b/d (%)	b/d	b/d (%)	b/d	-12,0 (-21,5; -2,5)%

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ADA + BSC		PLC + BSC		MD (95% CI)
		Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	
VISUAL II (Nguyen 2016, NCT01124838)	Zmiana centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych	b/d (%)	114	b/d (%)	108	-2,3 (-8,5; 3,8) [%]

* zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego Brezin 2015: MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC (ang. *area under the curve* – obszar pod krzywą) wynosi 34,3 (9,2; 59,3), różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,008);

** zgodnie z danymi z publikacji EMA 2016: MD (95% CI): -0,14 (-0,37; -0,08); p=0,218;

zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego Brezin 2015: MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC wynosi 35,4 (11,3; 59,4) a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,004);

zgodnie z danymi z publikacji EMA 2016: MD (95% CI): -0,13 (-0,28; -0,01); p=0,070;

^ zgodnie z danymi z publikacji EMA 2016: średni wynik przedstawiony jako AUC był wyższy u chorych stosujących ADA, a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,007);

§ zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego Brezin 2015: MD (95% CI) dla średniego wyniku przedstawionego jako AUC wynosi 26,2 (7,0; 45,3) a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,008);

§§ zgodnie z danymi z publikacji EMA 2016: średni wynik przedstawiony jako AUC był wyższy stosującej ADA, a różnica między grupami jest istotna statystycznie (p=0,009);

& analiza post-hoc z wykluczeniem chorych, u których na początku badania występował otwór w płamce żółtej lub odwarstwienie siatkówki;

&& wartość przedstawiona w AKL wnioskodawcy wynosiła 4,20 (1,04; 7,36);

% obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie danych z właściwych publikacji.

W badaniu VISUAL I uzyskano IS różnice na korzyść ADA+BSC dla następujących drugorzędowych punktów końcowych: zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem, zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem, zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem oraz dla 3 z 4 parametrów ocenianych za pomocą formularza VFQ: wynik ogółem, widoczność z bliskiej odległości i ból gałki ocznej.

W badaniu VISUAL II nie uzyskano IS wyników w trakcie oceny przedstawionych w powyższej tabeli drugorzędowych punktów końcowych: zmiana wyniku VFQ względem wartości początkowych, zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem, zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem, zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem, czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT i centralna grubość siatkówki – wynik ogółem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przypadku punktów końcowych: zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem i zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem; w publikacji EMA 2016 przedstawiono dla nich wyniki w postaci AUC (ang. *area under the curve* – obszar pod krzywą) i uzyskały one IS na korzyść ADA. Pierwotne dane do wyznaczenia AUC pochodziły z badania VISUAL II.

Długoterminowa ocena skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane dostępne wyniki trwającego badania VISUAL III będącego fazą przedłużoną badań VISUAL I i VISUAL II. Wyniki przedstawiono dla 2 podgrup chorych:

- pacjenci z aktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III tj. chorych, u których w czasie trwania badania VISUAL I lub VISUAL II odnotowano niepowodzenie leczenia (N=243 chorych) - ocenę skuteczności rozpoczęto od 8 tyg. trwania badania;
- pacjenci z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania VISUAL III tj. chorych, którzy uczestniczyli w badaniach VISUAL I i VISUAL II aż do czasu ich zakończenia (chorzy bez niepowodzenia leczenia) (N=128 chorych) - ocenę skuteczności rozpoczęto od 0 tyg. trwania badania.

Tabela 17. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności z badania VISUAL III – niepowodzenie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Mediana (zakres [mies.])	N
VISUAL III (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	n/o (b/d)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	12,5 (b/d)*	243

* wśród chorych uprzednio stosujących ADA mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła w badaniu VISUAL III 9,7 mies.;

Zgodnie z częściowymi (opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego i w opracowaniu EMA 2016, badanie wciąż trwa), wynikami badania VISUAL III, mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta u pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania, natomiast u pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca.

Tabela 18. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności z badania VISUAL III

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
Niepowodzenie leczenia ogółem					
VISUAL III (EMA 2016)	Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	16 (12,5)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	132 (54,3)*	243
Niepowodzenie leczenia – analiza pod kątem przyczyny wystąpienia niepowodzenia leczenia					
VISUAL III (EMA 2016)	Niepowodzenie leczenia z powodu powstania nowych aktywnych zmian zapalnych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	5 (3,9)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	26 (10,7)	243
	Niepowodzenie leczenia z powodu wystąpienia nacieków komórkowych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	7 (5,5)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	42 (17,3)	243
	Niepowodzenie leczenia z powodu przymglenia ciała szklistego	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	1 (0,8)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	56 (23,0)	243
	Niepowodzenie leczenia z powodu zmniejszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 174 tyg.	6 (4,7)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	do 222 tyg.	36 (14,8)	243
Częstość występowania braku nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach					
VISUAL III (Suhler 2016)	Brak nowych aktywnych zmian zapalnych względem wartości początkowych	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	126 (98,4)	128
VISUAL III (Suhler 2016)	Brak nowych aktywnych zmian zapalnych względem wartości w 8.tyg.	Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	234 (96,3)	243

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				n (%)	N
VISUAL III (EMA 2016)	Brak nowych aktywnych zmian zapalnych w obu oczach **	Aktywna i nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania (populacja ITT)	Wszystkie wizyty kontrolne poza 12 tyg.***	≥93%	371
Częstość występowania stopnia nacieków komórkowych ≤0,5 w obu oczach					
VISUAL III (Suhler 2016)	Stopień nacieków komórkowych ≤0,5 w obu oczach	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	126 (98,4)	128
VISUAL III (EMA 2016)			do 174 tyg.	92-100%	
VISUAL III (Suhler 2016)		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	221 (90,9)	243
VISUAL III (EMA 2016)			od 12. tyg. do 222 tyg.	>81%	
Częstość występowania stopnia przymglenia ciała szklistego ≤0,5 w obu oczach					
VISUAL III (Suhler 2016)	Stopień przymglenia ciała szklistego ≤0,5 w obu oczach	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg.	118 (92,2)	128
VISUAL III (EMA 2016)			do 174 tyg.	80-100%	128
VISUAL III (Suhler 2016)		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	78 tyg.	213 (87,7)	243
VISUAL III (EMA 2016)			od 8. tyg. do 222 tyg.	>78%	243

* u 30% chorych niepowodzenie leczenia wystąpiło po okresie kontroli choroby;

** względem wartości początkowych u chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania i względem 8 tyg. trwania badania u chorych z postacią aktywną ZBN w chwili rozpoczęcia badania;

*** w badaniu wizyty kontrolne prowadzono w tygodniu 0., 2., 4., 8., 12., 18. i następnie co 12 tygodni.

Zgodnie z częściowymi (opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego i w opracowaniu EMA 2016, badanie wciąż trwa), wynikami badania VISUAL III u pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania, w czasie 174 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 12,5% pacjentów. W czasie 54 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 98,4% chorych, stopień nacieków ≤0,5 w obu oczach występował również u 98,4% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego ≤0,5 w obu oczach występował u 92,2 % chorych.

U pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania, w czasie 222 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 54,3% pacjentów, przy czym należy zwrócić uwagę, iż u 30% chorych z tej grupy, uprzednio występował okres kontroli choroby. W czasie 78 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 96,3% chorych, stopień nacieków ≤0,5 w obu oczach występował u 90,9% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego ≤0,5 w obu oczach występował u 87,7% chorych.

Tabela 19. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności z badania VISUAL III - stosowanie kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC		
				Ekwiwalent prednizonu, średnia (SD) [mg/dobę] – dawka początkowa	Ekwiwalent prednizonu, średnia (SD) [mg/dobę] – po 12 miesiącach	N
VISUAL III (Suhler 2016)	Średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych (ekwiwalent prednizonu)	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	12 mies.	12,7 (b/d)	3,68 (b/d)	128
		Aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	12 mies.	1,48 (b/d)	1,21 (b/d)	243

Zgodnie z częściowymi (opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego i w opracowaniu EMA 2016, badanie wciąż trwa), wynikami badania VISUAL III przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Suhler 2016, w ciągu 1 roku u pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych pozostała stabilna (dawka początkowo 1,48; dawka końcowa 1,21 ekwiwalentu prednizonu), natomiast u pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych obniżyła się z 12,7 mg do 3,68 mg ekwiwalentu prednizonu.

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W obu ocenianych badaniach ocenę bezpieczeństwa prowadzono od czasu podania chorym 1. dawki leku do 70. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub do zakwalifikowania chorego do badania VISUAL-III. Jedynie przeciwciała przeciwko adalimumabowi obserwowano w okresie do 52 tyg. lub do ostatniej wizyty.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby zdarzeń)

Punkt końcowy		Badanie	ADA+BSC		PLC+BSC	
			n (liczba zdarzeń / 100 pacjentolat)	N (liczba pacjentolat)	n (liczba zdarzeń / 100 pacjentolat)	N (liczba pacjentolat)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	VISUAL-I (Jaffe 2016)	18 (28,8)	111 (62,4)	6 (13,6)	112 (44,3)
		VISUAL-II (Nguyen 2016)	13 (13,8)	115 (94,5)	10 (14,1)	114 (71,0)
	prawdopodobnie związane z leczeniem ^A	VISUAL-I (Jaffe 2016)	6 (9,6)	111 (62,4)	3 (6,8)	112 (44,3)
	zakażenie	VISUAL-I (Jaffe 2016)	5 (8,0)	111 (62,4)	3 (6,8)	112 (44,3)
		VISUAL-II (Nguyen 2016)	3 (3,2)	115 (94,5)	2 (2,8)	114 (71,0)
	zapalenie płuc	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	gruźlica		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	zakażenie dróg moczowych		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	ostre zapalenie wątroby		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
posocznica	0 (n/d)		111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)	
	0 (n/d)		111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)	

	rakowiak przewodu pokarmowego		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	reakcja anafilaktyczna		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	przewodnienie		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	zespół toczniopodobny		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	choroba demielinizacyjna		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	glejak wielopostaciowy		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	jaskra zamkniętego kąta		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	neowaskularyzacja		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	wirusowe zapalenie żołądka i jelit		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
	torbiel włosowa		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	pokrzywka		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	przewlekła niewydolność nerek		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
	przypadkowe przedawkowanie		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	zerwanie więzadła		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	zerwanie ścięgna		1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	złamanie nadgarstka		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
	poronienie indukowane		0 (n/d)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)
Zdarzenia niepożądane ogółem	VISUAL-I (Jaffe 2016)	657 (1052,4)	111 (62,4)	430 (971,7)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	831 (879)	115 (94,5)	642 (905)	114 (71,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6) ^B	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	2 (2,1) ^C	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)	
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z lekiem badanym ^A	VISUAL-I (Jaffe 2016)	161 (257,9)	111 (62,4)	55 (124,3)	112 (44,3)	
Reakcje w miejscu podania	VISUAL-I (Jaffe 2016)	28 (44,9)	111 (62,4)	7 (15,8)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	36 (38,1)	115 (94,5)	16 (22,6)	114 (71,0)	
Reakcje alergiczne	VISUAL-I (Jaffe 2016)	14 (22,4)	111 (62,4)	6 (13,6)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	5 (5,3)	115 (94,5)	8 (11,3)	114 (71,0)	
Reakcje alergiczne związane z leczeniem	VISUAL-I (Jaffe 2016)	4 (6,4)	111 (62,4)	1 (2,3)	112 (44,3)	
Aktywna gruźlica	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)	
Gruźlica utajona	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)	
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	3 (3,2)	115 (94,5)	1 (1,4)	114 (71,0)	
Nowotwory złośliwe	VISUAL-I (Jaffe 2016)	2 (3,2) ^D	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)	

	VISUAL-II (Nguyen 2016)	1 (1,1) ^E	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Toczeń lub reakcja toczniopodobna	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zaburzenia demielinizacyjne	VISUAL-I (Jaffe 2016)	1 (1,6)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)
Zakażenia oportunistyczne (z wykluczeniem kandydozy jamy istnej i gruźlicy)	VISUAL-I (Jaffe 2016)	0 (n/d)	111 (62,4)	0 (n/d)	112 (44,3)
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	0 (n/d)	115 (94,5)	0 (n/d)	114 (71,0)

^A w ocenie badacza (w czasie oceny związku zdarzeń z leczeniem badacze byli zaślepieni pod kątem leczenia przydzielonego chorym); ^B schyłkowa przewlekła niewydolność nerek w 37. dniu (3. dzień po podaniu leku); ^C 1 zgon z powodu 2 zdarzeń: rozwarstwienia aorty i tamponady serca (18 dni od podania ostatniej dawki ADA+BSC); ^D po 1 przypadku rakowiaka przewodu pokarmowego (244. dzień, chorego wyleczono w 251. dniu, podawanie ADA+BSC nie zostało zakłócone) oraz glejaka wielopostaciowego (242. dzień, przerwano podanie ADA+BSC w związku z tym zdarzeniem, ostatnią dawkę ADA+BSC chory otrzymał w 248. dniu); ^E 1 zdarzenie rak płaskonabłonkowy skóry o nasileniu innym niż ciężkie (210. dzień, chorego wyleczono w 215. dniu, stosowanie ADA+BSC nie zostało przerwane).

W badaniu VISUAL-I częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie adalimumabu i wyniosła 28,8 (n=18) na 100 pacjentolat w porównaniu do 13,6 (n=6) na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. 1/3 ciężkich zdarzeń w grupie ocenianej interwencji i 1/2 tych zdarzeń w grupie kontrolnej była prawdopodobnie związana z leczeniem. W badaniu VISUAL-II częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna między porównywanymi grupami (13,8 vs 14,1/100 pacjentolat). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były: zakażenia.

W badaniu VISUAL-I i VISUAL-II częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami (odpowiednio: 1052 vs 972/100 pacjentolat; 879 vs 905/100 pacjentolat). W badaniu VISUAL-I ok 1/4 zdarzeń w grupie ocenianej interwencji i ok 1/8 tych zdarzeń w grupie kontrolnej była prawdopodobnie związana z leczeniem. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi były: reakcje w miejscu podania i reakcje alergiczne.

W badaniu VISUAL-I i VISUAL-II zanotowano odpowiednio jedno i dwa zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu [VISUAL I - 1 zgon z powodu schyłkowej przewlekłej niewydolności nerek w 37. dniu (3. dzień po podaniu leku), VISUAL II – 1 zgon z powodu 2 zdarzeń: rozwarstwienia aorty i tamponady serca (18 dni od podania ostatniej dawki ADA+BSC)] oraz odpowiednio dwa i jeden nowotwór złośliwy w grupie adalimumabu oraz żadnego z tych zdarzeń w grupie kontrolnej. W badaniu VISUAL-I zarejestrowano także pojedyncze przypadki każdego z następujących zdarzeń: zaburzenie demielinizacyjne, gruźlica aktywna, gruźlica utajona, toczeń lub reakcja toczniopodobna w grupie adalimumabu oraz żadnego z nich w grupie kontrolnej. Natomiast w badaniu VISUAL-II obserwowano 3 gruźlice utajone w grupie adalimumabu i 1 – w grupie kontrolnej.

W związku z faktem, że w publikacji Nguyen 2016 nie można było odnaleźć wszystkich poniżej podanych zdarzeń niepożądanych, w niniejszej AWA przedstawiono je zgodnie z danymi z NCT01124838. Wpływało to na zmianę wyliczonych odsetków pacjentów oraz liczbę pacjentów w poszczególnych ramionach badania, a tym samym nieznacznie na wyniki OR i RD, jednak nie na wnioskowanie.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wynik w postaci liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie)

Punkt końcowy	Badanie	ADA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	VISUAL-I (NCT01138657)	16 (13,4)	119	5 (4,2)	120	3,57 (1,26; 10,10)	0,09 (0,02; 0,16)
	VISUAL-II (NCT 01124838*)	8 (6,1)	131	10 (7,7)	130	0,78 (0,30; 2,04)	-0,02 (-0,08; 0,05)
Zapalenie oskrzeli	VISUAL-II (Nguyen 2016)	1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)
Zapalenie płuc ^C		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zapalenie płuc wywołane przez bakterie ze szczepu <i>Legionella</i> ^C		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zapalenie migdałków ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Gruźlica płuc (IV stopień)	VISUAL-II (NCT 01124838*)	1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Neutropenia	VISUAL-II (Nguyen 2016)	1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)
Zaburzenia mowy ^c		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Stan migrenowy		1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)
Przemijająca utrata wzroku ^c		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Waskularyzacja naczyń ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Odwartwienie siatkówki ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Płyn podsiatkówkowy ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Tamponada serca		1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)
Rozwarstwienie aorty		1 (0,9)	115	0 (0,0)	114	7,33 (0,15; 369,17)	0,01 (-0,02; 0,03)
Zakrzepica żył głębokich ^c		0 (0,0)	131	2 (1,5)	130	0,13 (0,01; 2,14)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Przełom nadciśnieniowy ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Krwawienie z nosa ^c		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zapalenie opłucnej ^c		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Dysfagia ^c		1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zapalenie stawów ^c		0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Martwica kości żuchwy		VISUAL-II (NCT 01124838*)	0 (0,0)	131	1 (0,8)	130	0,13 (0,003; 6,77)
Złamanie kości strzałkowej ^c	VISUAL-II (Nguyen 2016)	1 (0,8)	131	0 (0,0)	130	7,33 (0,15; 369,56)	0,01 (-0,01; 0,03)
Złamanie kości ramiennej ^c		0 (0,0)	131	1 (0,9)	130	0,13 (0,003; 6,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie) ogółem	VISUAL-II (NCT 01124838*)	88 (67,2)	131	78 (60,0)	130	1,36 (0,82; 2,26)	0,07 (-0,04; 0,19)
Zapalenie nosogardzieli		23 (17,6)	131	20 (15,4)	130	1,17 (0,61; 2,26)	0,02 (-0,07; 0,11)
Zakażenie dróg moczowych		13 (9,9)	131	11 (8,5)	130	1,19 (0,51; 2,77)	0,01 (-0,06; 0,08)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (7,6)	131	3 (2,3)	130	3,50 (0,94; 13,02)	0,05 (0,001; 0,11)
Zapalenie zatok		8 (6,1)	131	4 (3,1)	130	2,05 (0,60; 6,98)	0,03 (-0,02; 0,08)
Grypa		3 (2,3)	131	7 (5,4)	130	0,41 (0,10; 1,63)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Bezsenna		9 (6,9)	131	3 (2,3)	130	3,12 (0,83; 11,81)	0,05 (-0,005; 0,10)
Ból głowy		17 (13,0)	131	17 (13,1)	130	0,99 (0,48; 2,04)	-0,001 (-0,08; 0,08)
Ból oka		9 (6,9)	131	6 (4,6)	130	1,52 (0,53; 4,41)	0,02 (-0,03; 0,08)
Torbielowaty obrzęk płamki		7 (5,3)	131	7 (5,4)	130	0,99 (0,34; 2,91)	-0,0004 (-0,06; 0,05)
Zapalenie błony naczyniowej		6 (4,6)	131	9 (6,9)	130	0,65 (0,22; 1,87)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Zmniejszona ostrość widzenia		6 (4,6)	131	10 (7,7)	130	0,58 (0,20; 1,63)	-0,03 (-0,09; 0,03)
Suche oko		5 (3,8)	131	8 (6,2)	130	0,61 (0,19; 1,90)	-0,02 (-0,08; 0,03)

Nadciśnienie		7 (5,3)	131	5 (3,8)	130	1,41 (0,44; 4,57)	0,01 (-0,04; 0,07)
Kaszel		11 (8,4)	131	6 (4,6)	130	1,89 (0,68; 5,28)	0,04 (-0,02; 0,10)
Biegunka		4 (3,1)	131	9 (6,9)	130	0,42 (0,13; 1,41)	-0,04 (-0,09; 0,01)
Nudności		4 (3,1)	131	9 (6,9)	130	0,42 (0,13; 1,41)	-0,04 (-0,09; 0,01)
Ból stawów		28 (21,4)	131	12 (9,2)	130	2,67 (1,29; 5,53)	0,12 (0,04; 0,21)
Ból pleców		10 (7,6)	131	7 (5,4)	130	1,45 (0,54; 3,94)	0,02 (-0,04; 0,08)
Ból kończyn		10 (7,6)	131	3 (2,3)	130	3,50 (0,94; 13,02)	0,05 (0,001; 0,11)
Zmęczenie		14 (10,7)	131	9 (6,9)	130	1,61 (0,67; 3,86)	0,04 (-0,03; 0,11)
Ból w miejscu wstrzyknięcia		8 (6,1)	131	9 (6,9)	130	0,87 (0,33; 2,34)	-0,01 (-0,07; 0,05)
Gorączka		6 (4,6)	131	8 (6,2)	130	0,73 (0,25; 2,17)	-0,02 (-0,07; 0,04)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej		9 (6,9)	131	1 (0,8)	130	9,52 (1,19; 76,23)	0,06 (0,02; 0,11)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej		8 (6,1)	131	1 (0,8)	130	8,39 (1,03; 68,07)	0,05 (0,01; 0,10)
Przeciwciała przeciw ADA ^A	VISUAL-I (EMA 2016)	4 (3,4)	118	n/d	n/d	-	-
	VISUAL-II (Nguyen 2016)	6 (5,2) ^B	115	n/d	n/d	-	-

*wynik z uwzględnieniem chorych zrandomizowanych w Japonii; ^A wg ChPL 2016 u chorych na ZBN przeciwciała przeciw ADA stwierdzono u 12 (4,8%) z 249 chorych; ^B wg EMA 2016 przeciwciała przeciw ADA stwierdzono u 8/131 chorych; ^C podano zgodnie z NCT 01124838.

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników z badania VISUAL-II wykazała różnice znamienne statystyczne na niekorzyść adalimumabu pod względem zwiększenia względnego i bezwzględnego ryzyka wystąpienia: bólu stawów, wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz zwiększenia bezwzględnego ryzyka wystąpienia: zakażenie górnych dróg oddechowych i bólu kończyn. W analizie tej nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami pod względem wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich.

Przeciwciała przeciwko adalimumabowi obserwowano łącznie u ok 5% pacjentów [ChPL Humira]. W ChPL Humira wskazano, że tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem jego skuteczności. Ponadto nie stwierdzono wyraźnej korelacji między ich obecnością a występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie cząstkowych wyników z badania VISUAL III

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA+BSC	
				Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	N
VISUAL III (Suhler 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Nieaktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania i aktywna postać ZBN w chwili rozpoczęcia badania	54 tyg. dla pacjentów z nieaktywnym ZBN i 78 tyg. dla pacjentów z aktywnym ZBN	19,6	371
	Zdarzenia niepożądane			557	

Zgodnie z częściowymi wynikami badania VISUAL III przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym Suhler 2016, uzyskany wskaźnik częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 19,6/100pacjentolat natomiast wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wynosił 557/100pacjentolat. Uzyskane wartości były zbliżone do wyników z badań VISUAL I i VISUAL II

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego Analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Według ChPL Humira najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu (obserwowanymi u więcej niż 1 chorego na 10) były: zakażenia układu oddechowego (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), które rzadko prowadziły do zgonu, leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, podwyższone stężenie lipidów we krwi, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka (w tym złuszcząca się), bóle mięśniowo-szkieletowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie) i podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Ponadto w dokumencie tym podano, że w czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych produktu Humira, trwających co najmniej 12 tygodni, m.in. u pacjentów z ZBN, obserwowano: nowotwory złośliwe. Natomiast po wprowadzeniu produktu do obrotu po podaniu adalimumabu informowano o przypadkach niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenia wątroby. Dodatkowo w ChPL Humira wskazano, że u przewlekłych nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), otrzymujących leki anty-TNF, w tym adalimumab (większość z nich przyjmowała także inne leki wpływające na układ immunologiczny) wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończona zgonem. Zgłaszano także występowanie nowych przypadków lub nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca, a w badaniach klinicznych odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca stosujących leki anty-TNF [ChPL Humira, FDA 2016].

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że po podaniu adalimumabu obserwowano występowanie: kłębuszkowego zapalenia nerek [PRAC 2016a], ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (zespół Sweet'a) [PRAC 2016b], niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i niedokrwistości hemolitycznej [PRAC 2016c], drgawek [PRAC 2015], glejaka i innych nowotworów mózgu [PRAC 2013a], zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) [PRAC 2013b], wrzodów [PRAC 2013c], zapalenia skórno-mięśniowego [PRAC 2013d]. Zgłaszano również przypadki pominięcia dawki leku z powodu nieprawidłowości w działaniu urządzeń służących do jego wstrzykiwania [PRAC 2014]. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych adalimumabem informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego [URPL 2008, ChPL Humira].

W europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane do VI.2016 r.) po podaniu adalimumabu odnotowywano najczęściej zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

W wyniku wyszukiwania analityka Agencji (w dniach 28.06.2017 r.) odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira. Na stronie internetowej EMA poinformowano o występowaniu: owrzodzeń skóry po podaniu adalimumabu [PRAC 2013]. Ponadto na podstawie oceny PSUR zaktualizowano ChPL Humira poprzez dopisanie: zapaleń naczyń o nieznannej częstości występowania [EMA 2014]. Na stronie FDA odnaleziono komunikaty skierowane do lekarzy, które uwzględniono w ChPL Humira, tj. dotyczące histoplazmozy i innych, inwazyjnych infekcji grzybiczych [FDA 2008], anafilaksji, zdarzeń hematologicznych (w tym, klinicznie istotnych cytopenii, np. trombocytopenii, leukopenii) [FDA 2004], chłoniaków i innych nowotworów oraz białaczek i nowych przypadków łuszczyca [FDA 2009]. Ponadto po wprowadzeniu produktu Humira do obrotu obserwowano przypadki: zaburzeń psychicznych i układu nerwowego [FDA 2015], niewydolności wątroby, sarkoidozy, zaburzeń demielizacyjnych (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), uszkodzenia naczyń mózgowych, zatorowości płucnej, łysienia, zakrzepicy żył głębokich [FDA 2012], gorączki, raka komórkowego Merkel (neuroendokryny skóry) [FDA 2013], zapaleń wątroby [FDA 2014], które zawarto w ChPL Humira.

4.3. Komentarz Agencji

We włączonych do AKL wnioskodawcach badaniach VISUAL I i VISUAL II wykazano IS różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść ADA dla pierwszorzędnego punktu końcowego: niepowodzenie leczenia. Wyniki IS uzyskano również dla większości drugorzędowych punktów końcowych z badania VISUAL I oraz pojedynczych drugorzędowych punktów końcowych z badania VISUAL II.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazano, iż w badaniu VISUAL I częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była IS większa wśród chorych stosujących ADA+BSC [16 chorych (13,4%), 18 zdarzeń] w porównaniu do grupy PLC+BSC [5 chorych (4,2%), 6 zdarzeń]. W badaniu VISUAL II odnotowano 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej [8 chorych (6,1%)] i 10 zdarzeń w grupie kontrolnej [10 chorych (7,7%)] – różnica nie była istotna statystycznie. W badaniach VISUAL I i II wystąpiło po 1 zgonie w grupie ADA+BSC, brak zgonów w grupach PLC+BSC.

Przedstawione w AKL wnioskodawcy wyniki z badania VISUAL III, będącego fazą przedłużoną badań VISUAL I i VISUAL II, nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym przedstawione tam dane mają ograniczoną wiarygodność.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy są różnice pomiędzy populacjami pacjentów kwalifikujących się do uwzględnionych w analizie badań klinicznych i populacją pacjentów kwalifikujących się do przedmiotowego PL. Dodatkowo w ramach analizy nie odnaleziono dowodów naukowych opisujących stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów leczonych wcześniej jedynie za pomocą leków immunomodulujących oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją GKS i leków immunomodulujących.

Nieodnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

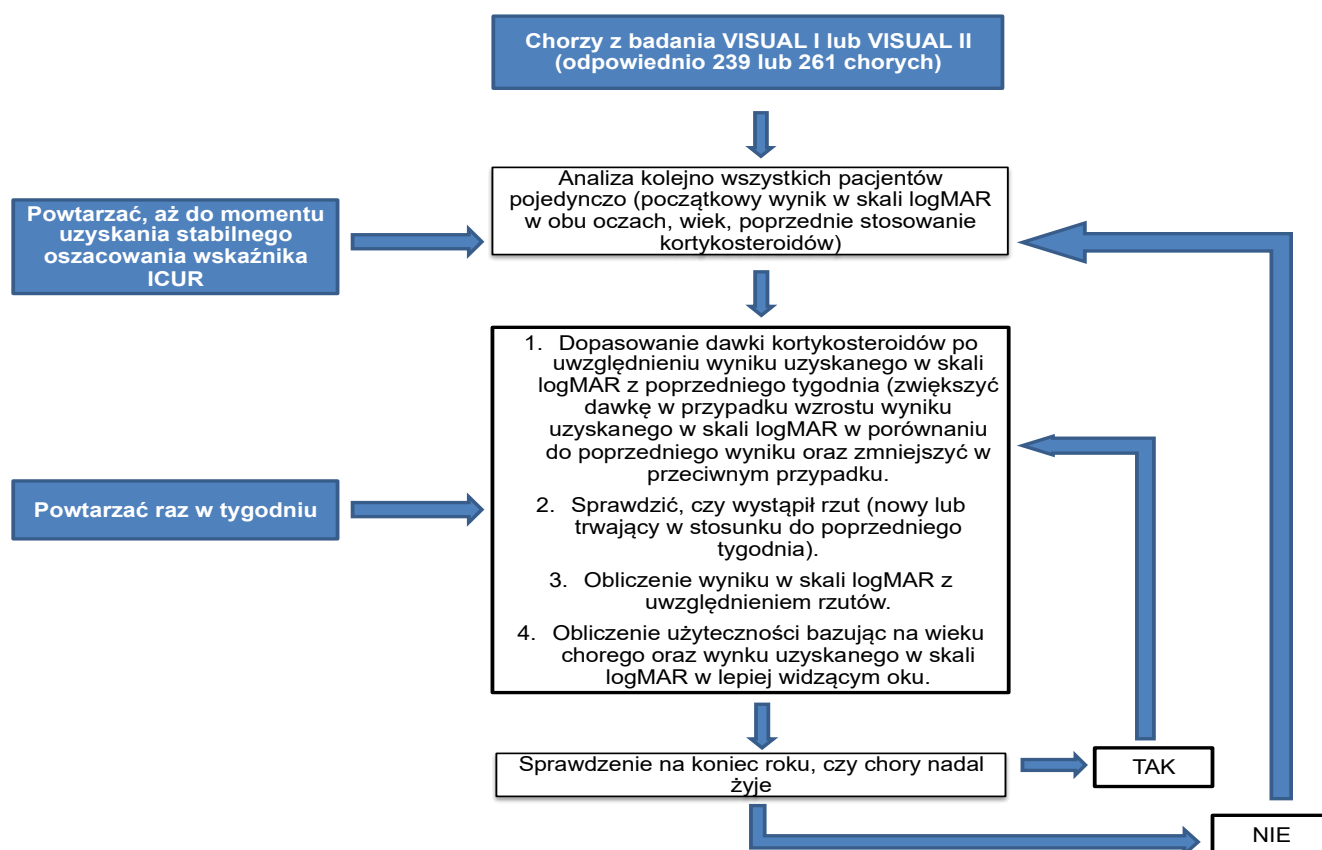
Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) „w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe”, finansowanego w ramach programu lekowego.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności i kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Porównano w niej adalimumab stosowany z najlepszym leczeniem wspomagającym (ADA+BSC) do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

Analizę oparto na modelu zagranicznym, dostosowanym do warunków polskich pod względem kosztów i komparatora. Skonstruowano go z wykorzystaniem programu R (wersja 3.2.4).

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



„Model jest mikrosymulacją która śledzi indywidualne losy pacjentów od momentu ich wejścia do modelu, aż do śmierci.” Stanem początkowym (wejścia do modelu) jest stan, w którym chory był w trakcie odpowiedniego badania (VISUAL I lub VISUAL II). Każdy z pacjentów zostaje następnie przydzielony do jednej z dwóch opcji terapeutycznych: ADA+BSC lub BSC.” „Wszyscy badani są włączani do modelu pojedynczo. Wejściowa charakterystyka badanych (wynik w skali logMAR w każdym z oczu, dawka prednizonu, oczy dotknięte chorobą) oraz dane zmieniające się w czasie (wiek, dawka prednizonu, liczba dni trwania rzutu) zostały wykorzystane do

oszacowania wyniku w skali logMAR dla każdego oka oraz użyteczności z wykorzystaniem zależności zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Czas do rzutu związanego z chorobą w każdym oku dla obu ramion leczenia jest szacowana na podstawie dawki prednizonu, jaką stosuje chory oraz w zależności od tego, czy chory stosuje adalimumab. Na podstawie danych z badań klinicznych, przez cały czas trwania rzutu stosowana jest korekcja wyniku w skali logMAR (+0,23) w celu odzwierciedlenia wpływu rzutu na wzrok. Wejściowe charakterystyki badanych, które zmieniają się w czasie są aktualizowane w odstępach tygodniowych. Dawka prednizonu w modelu również jest zmienna – zwiększa się ją lub zmniejsza zarówno w ramieniu BSC jak i ADA+BSC w zależności od wyników dotyczących stanu narządu wzroku. Pod koniec każdego miesiąca wynik uzyskany w skali logMAR dla każdego z oczu jest porównywany z wyjściową wartością logMAR. W przypadku, gdy wynik ten uległ pogorszeniu w dowolnym oku w stosunku do wartości bazowej, dawka prednizonu jest zwiększana do 7,5 mg w przypadku braku rzutu oraz do 60 mg podczas rzutu. Jeśli zaś odwrotnie, ostrość widzenia jest lepsza w obu oczach w porównaniu do stanu wyjściowego, stosowana dawka prednizonu zostaje zmniejszana. Stosowanie doustnie kortykosteroidów jest związane z występowaniem licznych zdarzeń niepożądanych, takich jak cukrzyca, osteoporoza, zaćma i jaskra, które zostały uwzględnione w obliczeniach modelu. W przypadku pojawienia się cukrzycy, jaskry czy osteoporozy, które są z natury chorobami przewlekłymi, spadek użyteczności oraz koszty z nią związane są stosowane do końca życia pacjenta po ich wystąpieniu. W przypadku zaćmy, która może zostać wyleczona operacyjnie, koszty oraz spadek jakości życia związany z chorobą uwzględniony został w modelu wyłącznie przez krótki okres czasu.

Jakość życia badanych jest obliczana w zależności od wieku chorego i wyniku uzyskanego w skali logMAR w lepiej widzącym oku. Czynność ta jest powtarzana aż do końca roku, kiedy to model sprawdza, czy badany nadal żyje. W sytuacji, gdy badany nadal żyje, cykl jest powtarzany, aż do momentu jego śmierci. W przypadku, gdy badany umiera, zapisywane są inkrementalne wartości kosztów oraz QALY i model przechodzi do analizowania kolejnego chorego. Czynność tą powtarza się, aż do momentu uzyskania wyników dotyczących wszystkich chorych biorących udział w badaniu oraz po przeprowadzenia analogicznego procesu dla dodatkowych chorych, aż do osiągnięcia stabilnej wartości wskaźnika ICUR.”

Długość cyklu w modelu określono na 4 tygodnie.

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano skrajne wartości parametrów niepewnych i mających potencjalnie największy wpływ na wyniki. Natomiast „w ramach wieloczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzono 200 symulacji dla obu badań VISUAL-I oraz VISUAL-II”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań klinicznych VISUAL I i VISUAL II, które odnaleziono w ramach AKL wnioskodawcy. Skuteczność wnioskowanej technologii lekowej i komparatora modelowano w oparciu o prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia.

„W celu zbadania zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem, a ostrością widzenia mierzonej za pomocą skali logMAR w modelu globalnym przeprowadzono wieloczynnikową regresję skali logMAR w oparciu o wejściowe charakterystyki badanych. Model szacuje, w jaki sposób ostrość widzenia chorych zmienia się wraz z upływem czasu”. Założono w nim, „że rzut choroby jest kluczowym elementem wpływającym na ostrość widzenia chorych w dłuższej perspektywie”. W modelu uwzględniono dwie zmienne zależne od czasu: skumulowana liczba dni z rzutami choroby oraz skumulowana dawka prednizonu. Uwzględniono również „zależność pomiędzy skumulowaną dawką prednizonu oraz ramieniem leczenia (BSC lub ADA+BSC), ponieważ skuteczność leczenia może zmieniać się w czasie.”

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednie: koszt leku biologicznego i konwencjonalnych, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt leczenia powikłań ujawniających się w długim horyzoncie czasowym (tj. osteoporozy, jaskry, zaćmy, cukrzyca typu 2) oraz koszt utraty zdolności widzenia. Pozostałe koszty uznano za nieróżnicujące porównywane technologie lekowe i pominięto je w niniejszej analizie.

„Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych” dostarczonych przez wnioskodawcę. Wyceny świadczeń opieki zdrowotnej i ceny leków zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, informatora o umowach NFZ, obwieszczenia MZ (26.04.2017 r.) oraz baz leków (baza leków, abczdrowie, strony WHO). Dawkowanie ADA i prednizonu przyjęto w oparciu o odpowiednio badanie VISUAL I i ChPL Encorton.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wykorzystano jakość życia wynikającą z ostrości widzenia oraz wynikającą z działań niepożądanych (jaskry, zaćmy, cukrzyca i osteoporozy). W modelu globalnym jakość życia wynikającą z ostrości widzenia wyznaczono za pomocą regresji przeprowadzonej na danych z badania VISUAL-I i VISUAL-II. Natomiast jakość życia wynikającą z działań niepożądanych oszacowano na podstawie publikacji Blackhouse 2010, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. „Jako punkt odniesienia do oceny użyteczności wykorzystano dane z pomiaru dokonanego w populacji generalnej w Wielkiej Brytanii za pomocą kwestionariusza EQ-5D.”

Dyskontowanie

„Zgodnie z Wytycznymi AOTM w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych”.

Tabela 23. Główne parametry wejściowe do modelu ekonomicznego

Parametry	Wartość		Źródło	
Użyteczność				
Jakość życia związana z ostrością widzenia (odpowiednio w badaniu VISUAL I i II)	Stała	2,3105, 2,3926	regresja na danych z badań VISUAL I i VISUAL II	
	Wiek	-0,00019, -0,00021		
	logMar w lepiej widzącym oku	-0,9706, -0,7598		
Dekreментy związane z powikłaniami (odpowiednio w 1. roku i kolejnych latach)	osteoporoza	-0,10483, -0,03664	Blackhouse 2010	
	cykryca typu 2	-0,00011, -0,00052		
	zaćma	-0,38, -0,10		
	jaskra	0,061, 0,061		
Parametry kosztowe [zł]				
Koszt ADA za mg	[] (bez RSS), [] (z RSS)		obwieszczenie MZ, założenia wnioskodawcy	
Koszy prednizonu za mg	0,05 (z perspektywy NFZ), 0,07 (z perspektywy wspólnej)		obwieszczenie MZ, komunikat DGL (I-II.2017 r.)	
Koszt podania ADA (jednorazowy)	104		Zarządzenie NFZ (66/2016/DGL), informator o umowach	
Koszt monitorowania w programie (roczny)	2 808		Zarządzenie NFZ (66/2016/DGL)*, informator o umowach	
Koszt diagnostyki związanej z ostrością widzenia (roczny)	rzutu choroby	1 310,04	dane wnioskodawcy (ankieta 30 brytyjskich klinicystów), zarządzenie NFZ (62/2016/DSOZ, 71/2016/DSOZ), informator o umowach	
	w okresie międzyrzutowym	logMAR <0,1		1 303,68
		0,1 ≤ logMAR <0,5		1 763,16
		0,5 ≤ logMAR <0,9		2 260,04
		logMAR ≥0,9		2 761,25
Koszty powikłań (roczny)	osteoporoza	2 035,76 (z perspektywy NFZ), 2 943,09 (z perspektywy wspólnej)	KK 2013, obwieszczenie MZ, BL, ChPL Calcitonin 100 Jelfa, Perreira 2012, zarządzenie NFZ (71/2016/DSOZ)	
	zaćma	2 641,22 (z perspektywy NFZ), 2 683,26 (z perspektywy wspólnej)	Bogacka 2009, zarządzenie NFZ (71/2016/DSOZ, 62/2016/DSOZ), Jurowski 2014, obwieszczenie MZ, BL, ChPL diklofenaku,	
	jaskra	434,36 (z perspektywy NFZ), 474,42 (z perspektywy wspólnej)	Jurowski 2014, obwieszczenie MZ, ChPLe, Hattenhauer 1999, ABC, zarządzenie NFZ (71/2016/DSOZ, 62/2016/DSOZ)	
	cykryca typu 2	949,88 (z perspektywy NFZ), 1 681,87 (z perspektywy wspólnej)	obwieszczenie MZ, badanie ARETAEUS1, ZK 2013, Karnafel 2010, zarządzenie NFZ (62/2016/DSOZ, 79/2014/DSOZ), informator o umowach, internetowy sklep dla diabetyków (http://diabetyk24.pl/lancety-800151713)	
Koszty utraty zdolności widzenia (roczny)	depresja	269,03	Drapała 2014	
	przyrządy dla słabowidzących	498,67 (z perspektywy NFZ), 613,08 (z perspektywy wspólnej)	informacje ze strony internetowej stowarzyszenia Retina AMD Polska, strony internetowej (http://www.ece.com.pl/cenniki/cennik-dla-slabowidzacych.php , http://www.sklep.altix.pl/pl/laski-dla-niewidomych-ambutech)	

rehabilitacja słabowidzących	337,42	zarządzenie NFZ (4/2017/DSOZ), Meads 2003, informator o umowach, GUS
zasilek	6 240	Strona internetowa niepełnosprawni.pl

* założono na podstawie wyceny diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy odnaleziono błędy polegające na nieprawidłowym przypisaniu kosztów poszczególnym badaniom diagnostycznym, przeprowadzanym podczas rzutu choroby (wartości wpisane w zakładce „koszty” nie są zgodne z wartościami podanymi w tab. 8 AE wnioskodawcy), co wpływało na obniżenie kosztów rzutu choroby (o 13%), a także kosztów w okresie międzyrzutowym (o 17-19%), a w konsekwencji na nieznaczące zwiększenia oszacowanych współczynników ICUR. Poprawione wyniki podano w tabelach poniżej.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS

Parametr	ADA+BSC	BSC
perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] / 1 163 630,43	137 133,42
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] / 1 026 517,00	
Efekt [QALY]	16,03	14,71
Efekt inkrementalny [QALY]	1,31	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] / 781 306,74	
perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted] / 1 175 927,14	150 449,79
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] / 1 025 477,35	
Efekt [QALY]	16,03	14,71
Efekt inkrementalny [QALY]	1,31	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] / 780 515,43	

Stosowanie ADA+BSC w miejsce BSC było droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla niniejszego porównania wyniósł: [redacted] zł/QALY z RSS i 781,31 tys. zł/QALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] zł/QALY z RSS i 780,52 tys. zł/QALY bez RSS z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR z analizy podstawowej, oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku Humira, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- 383,71 zł z perspektywy płatnika publicznego,
- 388,54 zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu Humira do placebo, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania prednizonu i maksymalnie 1 leku immunosupresyjnego. Aktualnie zarówno prednizon, jak i leki immunosupresyjne są refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane, jednak jak wskazali eksperci

¹ 130 002 PLN/QALY

kliniczni, ankietowani przez Agencję, produkt leczniczy Humira nie zastąpi tych leków, a pozwoli je ograniczyć.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z RSS / bez RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
			ICUR (zł/QALY)	% zmiana ICUR względem analizy podstawowej	Cena progowa (zł)	ICUR (zł/QALY)	% zmiana ICUR względem analizy podstawowej	Cena progowa (zł)
Wartość z analizy podstawowej			██████████ / 781 306,74	- / -	383,71	██████████ / 780 515,43	- / -	388,54
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		██████████ / 1 035 485,19	██████████ / 32,53	200,00	██████████ / 1 034 436,45	██████████ / 32,53	200,00
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		██████████ / 349 659,91	██████████ / -55,25	1 364,38	██████████ / 349 305,77	██████████ / -55,25	1369,21
Uwzględnienie kosztu pośredni utraty wzroku (perspektywa społeczna)	NIE	TAK	██████████ / 638 610,48	██████████ / -18,26	1 255,68	██████████ / 637 819,17	██████████ / -18,28	1260,52
Odsetek chorych z badania Visual I	50%	0%	██████████ / 572 971,03	██████████ / -26,67	782,13	██████████ / 572 233,88	██████████ / -26,69	788,09
		100%	██████████ / 1 194 807,31	██████████ / 52,92	200,00	██████████ / 1 193 908,51	██████████ / 52,96	200,00
Dawka prednizonu poza rzutem choroby	7,5 mg	5 mg	██████████ / 734 363,12	██████████ / -6,01	442,40	██████████ / 733 585,43	██████████ / -6,01	447,45
		10 mg	██████████ / 823 418,56	██████████ / 5,39	334,26	██████████ / 822 626,72	██████████ / 5,40	338,86
Dawka prednizonu podczas rzutu choroby	60 mg	45 mg	██████████ / 854 643,01	██████████ / 9,39	316,74	██████████ / 853 891,67	██████████ / 9,40	320,93

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie spowodowały zmiany wniosków z analizy podstawowej; technologia pozostawała nieopłacalna bez względu na zastosowaną perspektywę i RSS. W największym stopniu na wyniki analizy wrażliwości wpływały zmiany parametrów, takich jak: odsetek pacjentów z badania VISUAL I i stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych. Większe wartości tych parametrów powodowały zwiększenie ICUR o odpowiednio: 53-██████████% (w zależności od RSS) i ██████████%, a mniejsze wartości tych parametrów powodowały zmniejszenie ICUR o odpowiednio: ok ██████████% i ██████████% w porównaniu z analizą podstawową.

Testowanie parametrów takich jak: stopa dyskontowa (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych), jakość życia wynikająca z powikłań, koszt rzutu choroby, koszt w okresie międzyrzutowym, wycena punktu AOS, koszt cukrzycy, koszt osteoporozy, koszt zaćmy, koszt jaskry, koszt bezpośredni utraty wzroku (nie zawarto ich w niniejszej tabeli) powodowało minimalną zmianę wyników w porównaniu z analizą podstawową (o maksymalnie 1,05%).

Według obliczeń wnioskodawcy wielokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że wyniki symulacji, przy zastosowaniu danych zarówno z badania VISUAL-I, jak i z badania VISUAL-II, były powyżej płaszczyzny efektywności kosztowej. Zastosowanie danych z tego pierwszego badania powodowało, że „średnia wartość inkrementalnych kosztów dla porównania ADA+BSC vs. BSC wynosiła ██████████ PLN, zaś inkrementalny zysk QALY 0,52”, a zastosowanie danych z tego drugiego badania powodowało, że średnie te wartości wynosiły odpowiednio: ██████████ zł i 1,12 QALY przy uwzględnieniu RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Populacji nie określono zgodnie z wnioskowaną, np. nie wyszczególniono w niej pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi czy też z przeciwwskazaniami do stosowania immunosupresantów lub kortykosteroidów. Jako komparator wskazano BSC, jednak nie wyszczególniono technologii, które wchodzi w jego skład. W kosztach BSC uwzględniono jedynie prednizon, tym samym pomijając leki immunosupresyjne.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Patrz uwaga powyżej. Dodatkowo w modelu skuteczność kliniczną ocenianego leku i komparatora obliczono na podstawie badań VISUAL, które nie obejmowały pacjentów z przeciwwskazaniami czy z nietolerancją kortykosteroidów lub immunosupresantów, tym samym pomijając część wnioskowanej populacji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Określono ją zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskowaną technologię porównano z BSC, w skład którego wliczono jedynie koszty prednizonu. Tym samym pominięto koszty immunosupresantów, będących drugim komparatorem, wybranym w AKL wnioskodawcy. Warto zauważyć, że przy określaniu skuteczności klinicznej zarówno ocenianego leku, jak i komparatora wykorzystano dane z badań VISUAL, w których wszyscy pacjenci stosowali prednizon, a 30-47% z nich 1 lek immunosupresyjny (w ramach leczenia wspomagającego).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W oparciu o przegląd systematyczny wskazano skuteczność kliniczną wnioskowanego leku w porównaniu do placebo. Wszyscy pacjenci w badaniach uwzględnionych w AKL wnioskodawcy mogli stosować prednizon, a część z nich 1 lek immunosupresyjny. Tym samym nie przedstawiono skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do samej immunosupresji lub samych kortykosteroidów (dla tych drugich w AE wnioskodawcy podano, że w ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W AE wnioskodawcy poinformowano, że „po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów włączono 4 publikacje” (Sugar 2014, Naik 2013a, Naik 2013b, Kempen 2011). Natomiast w dalszej części analizy podano, że „ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono jedną publikację do oceny jakości życia chorych: Schiffman 2001. Ostatecznie użyteczność oszacowano na podstawie danych z badań VISUAL.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Użyteczność wynikającą z ostrości widzenia oszacowano na podstawie danych z badań VISUAL I i VISUAL II, w związku z nieodnalezieniem innych danych, wyrażonych w skali EQ-5D. Natomiast dekrementy użyteczności określono na podstawie publikacji odnalezionej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Mimo to nie wskazano dlaczego w analizie podstawowej zastosowano właśnie te wartości, a nie inne, np. te testowane w analizie wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wykonano analizę jedno- i wielokierunkową.

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy poprawnie wybrano technikę analityczną, perspektywę oraz horyzont czasowy. Jako komparator wybrano BSC, jednak nie podano dokładnych informacji na temat terapii wchodzących w jego skład. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego oraz opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, właściwymi komparatorami powinny być: kortykosteroidy i immunosupresanty. W analizie wnioskodawcy poinformowano jedynie o uwzględnieniu w ramach BSC kosztów prednizonu, tym samym pomijając koszty leków immunosupresyjnych.

Ograniczeniem modelu wykonanego w programie R jest długi czas jego obliczania wynoszący, w przypadku analizy probabilistycznej (PSA), przeszło 48 godzin, co w praktyce uniemożliwia jego weryfikację na podstawie zmian danych. W samym PSA wątpliwości wzbudza zmienna ageK, która występuje w równaniu regresji, a nie jest nigdzie wcześniej zdefiniowana. Modelu wykonanego w R nie opisano w tekście analizy, w sposób umożliwiający szybkie przesłedzenie poprawności implementacji wszelkich założeń.

W celu zbadania zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem a ostrością widzenia mierzonej za pomocą skali logMAR autorzy modelu przeprowadzili wieloczynnikową regresję skali logMAR w oparciu o wejściowe charakterystyki badanych. Należy zauważyć jednak, że w AE wnioskodawcy nie opisano przeprowadzenia żadnych testów pozwalających na sprawdzenie poprawności strukturalnej modelu.

Autorzy AE wnioskodawcy, pomimo prośby AOTMiT w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, nie opisali założeń modelu dotyczących śmiertelności, jak również nie przedstawili wyników analizy wrażliwości dla innych długości horyzontu czasowego. Generowany efekt zdrowotny w modelu był względnie duży (przeszło 1 rok życia w pełnym zdrowiu) i z racji tego założenia dotyczące śmiertelności mogą istotnie wpływać na wyniki tego modelu. Model wnioskodawcy umożliwiał zmianę parametrów, takich jak: horyzont czasowy (na 5 i 10 lat) czy uwzględnienie przerwania leczenia produktem Humira (nie podano z jakich przyczyn). Jednak parametrów tych nie opisano w tekście analizy jako zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości. Warto zauważyć, że zmiana jednego, jak i drugiego parametru powodowała wzrost ICUR w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Niektóre założenia modelu (np. użyteczności stanów zdrowia), które mogą w istotny sposób wpływać na wyniki, opisano w sposób niejasny. Ponadto w związku z brakiem informacji w publikacji Blackhouse 2010 o skali, w której mierzono użyteczność, w analizie założono, że oceniono je w skali EQ-5D.

Model wnioskodawcy nie uwzględniał w pełni zapisów programu lekowego, np. nie uwzględniono w nim określonego czasu leczenia ADA.

W analizie uwzględniono koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów. Natomiast nie uwzględniono w niej zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania produktu leczniczego Humira, takich jak infekcje, ból głowy, ból mięśniowo-szkieletowy. W ChPL Humira poinformowano, że poważne zakażenia prowadziły do hospitalizacji lub zgonu. Wzięcie pod uwagę tych działań w modelu mogłoby obniżyć użyteczność i zwiększyć koszty związane z leczeniem ocenianą substancją czynną.

Warto zauważyć pewną nieścisłość między poszczególnymi częściami AE wnioskodawcy. Na str. 19 tej analizy podano, że w kosztach leczenia powikłań wyodrębniono: jaskrę, zaćmę, odwarstwienie siatkówki i torbielowaty obrzęk płamki. Natomiast na str. 27 poinformowano, że w kosztach powikłań uwzględniono: osteoporozę, zaćmę, jaskrę i cukrzycę typu 2, takie też koszty uwzględniono w modelu ekonomicznym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące skuteczności i jakości życia zaczerpnięto z badań VISUAL I i II, dla których okres obserwacji był krótszy niż przyjęty horyzont w analizie, w związku z czym istniała konieczność przyjęcia pewnych założeń, które związane są z ograniczeniami. W niniejszej analizie mają zastosowanie wszelkie ograniczenia ww. badań, opisane w roz. 4.1.3.2 AWA. Brak jest wiarygodnych badań długookresowych oceniających efektywność kliniczną wnioskowanej technologii lekowej. Jak wskazano w raporcie NICE 2017 nie jest jasny wpływ ADA na ocenę trwałej utraty wzroku. ADA może zapobiegać uszkodzeniu oczu, które z kolei może prowadzić do utraty wzroku. Z drugiej strony możliwe jest, że działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (wzrost ciśnienia śródgałkowego) mogą doprowadzić do wzrostu ryzyka utraty wzroku z powodu jaskry.

Trzeba mieć też na uwadze rozbieżności między badaniami VISUAL, a wnioskowanym programem lekowym, np. pod kątem populacji, czy komparatora (opisane w roz. 4.1.3.2 i 5.3. AWA).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej określono na podstawie danych wnioskodawcy. Jednak analitycy Agencji nie mieli dostępu do danych źródłowych, w związku z czym nie można było przeprowadzić ich weryfikacji. Dodatkowo wytyczne AOTMiT zalecają, aby przy dostosowaniu modelu do warunków polskich, uwzględnić także lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów. Natomiast jak poinformowano w AE wnioskodawcy częstość badań diagnostycznych wykonywanych w okresie międzyrzutowym i w trakcie rzutu choroby określono na podstawie ankiety, przeprowadzonej przez wnioskodawcę, wśród 30 brytyjskich klinicystów.

Dane do wyliczenia kosztów jaskry, w ramach kosztów powikłań, oszacowano z uwzględnieniem prawdopodobieństwa konieczności wykonania operacji w jaskrze z retrospektywnego badania Hattenhauer 1999. Z kolei to prawdopodobieństwo wyliczono w oparciu o niewielką grupę mieszkańców (295) Olmsted Country w Minesocie, u których zdiagnozowano jaskrę między styczniem 1965 r. a grudniem 1980 r. W związku z czym niniejsza wartość może być nieaktualna oraz nie odpowiadać polskiemu warunkom.

Dane do wyliczenia bezpośrednich kosztów utraty zdolności widzenia mogą nie odzwierciedlać aktualnej sytuacji, gdyż oszacowano je m.in. dla 2013 r. (liczba świadczeń na rok w Polsce służąca do obliczenia kosztów depresji) i dla Wielkiej Brytanii (odsetki chorych z poszczególną kategorią wchodzącą w skład kosztów bezpośrednich, zaczerpnięte z publikacji Meads 2013, w której podano, że obliczono je na podstawie kilku źródeł danych, np. opinii eksperta czy rejestru brytyjskiego). Ponadto w analizie wnioskodawcy poinformowano, że przy szacowaniu kosztów leczenia depresji u słabowidzących pominięto koszt opieki podstawowej, „ze względu na charakter rozliczeń określony w umowach z NFZ”.

Koszty pośrednie (testowane w analizie wrażliwości) oszacowano na podstawie publikacji Green 2016, w której wyliczono koszty utraty wzroku w Irlandii na podstawie ich regionalnego rejestru. Jak podano w niniejszej publikacji dane zaczerpnięte z rejestru mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej częstości uszkodzenia czy utraty wzroku w tym kraju i mogą być niedoszacowane. Tym samym dane te mogą nie odpowiadać liczbie osób z utratą wzroku w Polsce. Dodatkowo wartości z publikacji Green 2016 wykorzystane w analizie wnioskodawcy oszacowano dla 2015 r., tym samym mogą nie odpowiadać aktualnej sytuacji.

Warto jednak zauważyć, że koszty, z wyjątkiem kosztów pośrednich utraty wzroku, testowane w analizie wrażliwości miały znikomy wpływ na całkowite wyniki analizy (patrz tab. 25 niniejszej AWA).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AE wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej modelu. „Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości.” Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki, które wskazywały na poprawność ich generowania.

Podano także informacje, że przeprowadzenie walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej nie było możliwe, z powodu nieodnalezienia wymaganych danych, tj. innych analiz ekonomicznych dotyczących niniejszego problemu zdrowotnego czy badań długoterminowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W wyniku weryfikacji poprawności modelu wnioskodawcy odnaleziono błędy polegające na nieprawidłowym przypisaniu kosztów poszczególnym badaniom diagnostycznym, przeprowadzanym podczas rzutu choroby, co wpływało na obniżenie kosztów rzutu choroby, a także kosztów w okresie międzyrzutowym, a w konsekwencji na nieznaczne zwiększenia oszacowanych współczynników ICUR (o <0,5% w porównaniu z analizą wnioskodawcy). Poprawione wyniki wnioskodawcy przedstawiono w roz. 5.2. niniejszej AWA.

5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

W raporcie NICE 2017 poinformowano, że analizę ekonomiczną, w ramach brytyjskiej oceny adalimumabu w ZBN, wykonano w oparciu o model Markowa. W modelu rozpatrywano dwa warianty ze względu na aktywność choroby. Wyniki wskazały, że oceniana technologia lekowa w porównaniu z komparatorem (systemowe kortykosteroidy i u 30% immunosupresja) była skuteczniejsza i droższa. Współczynnik ICUR był niższy w aktywnej chorobie niż w nieaktywnej chorobie. Wyniki przekraczały 30 000 £/QALY. Podobnie wyniki AE wnioskodawcy wskazywały, że oceniana technologia lekowa w porównaniu z komparatorem była skuteczniejsza i droższa oraz nieopłacalna bez względu na zastosowaną perspektywę czy RSS. Warto zauważyć, że do modelu brytyjskiego oprócz działań niepożądanych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy, włączono także poważne infekcje, nadciśnienie, czy wzrost ciśnienia śródgałkowego, przy czym tylko prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia było różne między porównywanymi grupami w aktywnej chorobie. W raporcie NICE 2017 zwrócono także uwagę na ograniczenie komparatora określonego w badaniach (zastosowanego w modelu), ponieważ aktualna praktyka kliniczna wskazuje, że większy odsetek pacjentów stosuje leki immunosupresyjne lub leczenie przeciwwzapalne. Tym samym możliwe jest niedoszacowanie efektywności i kosztów związanych z tym leczeniem.

Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy były niewystarczające dane, które wymagały przyjęcia pewnych założeń oraz rozbieżności między dostępnymi danymi czy przyjętymi założeniami a zapisami ocenianego programu lekowego. Warto też zwrócić uwagę na niewystarczający opis analizy oraz skomplikowaną strukturę modelu, które utrudniały weryfikację.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i 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 nie jest właściwe, w ramach programu lekowego.”

Analizę „wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2017 do 30 czerwca 2019 roku.”

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest finansowana ze środków publicznych. Pacjenci stosują leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi immunosupresanty. W scenariuszu nowym przyjęto, że wnioskowana technologia będzie refundowana i będzie dostępna w ramach już istniejącej grupy limitowej 1050.1. (blokery TNF – adalimumab). „Ze względu na brak innych refundowanych terapii o udokumentowanej skuteczności w analizowanym wskazaniu” założono, że produkt leczniczy Humira będzie przejmował rynek dotychczas stosowanego leczenia wspomagającego na poziomie 48% i 97% odpowiednio w I i II roku finansowania.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty: prawdopodobny, minimalny i maksymalny, które różniły się wielkością populacji docelowej, w zależności od przyjętego odsetka niepowodzenia terapii systemowej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości sprawdzono wpływ zmiany parametrów, m.in.: kosztów leczenia i rozpowszechnienie ocenianej technologii lekowej (model logarytmiczny i wykładniczy).

Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny, wykonany w programie MS Excel 2007.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie publikacji: Baza Demografia GUS (liczba dorosłych osób w Polsce), Barisani-Asenbauer 2012 (chorobowość ZBN), Llorenc 2015 (odsetek chorych z lokalizacją ZBN: pośrednią, tylną, całą błoną naczyniową; odsetek chorych na infekcyjne ZBN; odsetek chorych z zapaleniem w obu oczach), Nguyen 2011 (odsetek chorych z obrzękiem płamki; odsetek osób przerywających leczenie lub zmieniających lek układowy) oraz Kim 2015 (skuteczność poszczególnych terapii²). Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2017 r.

W analizie przyjęto upraszczające założenie, że „kortykosteroidy działające systemowo będą stosowane, u chorych, u których choroba występuje w obu oczach lub występuje obrzęk płamki”. Ponadto odsetek chorych z niepowodzeniem terapii systemowej oszacowano przy założeniu, że „leczenie może zostać zmienione tylko raz.”

Udział docelowy wnioskowanej technologii lekowej oszacowano jako 100%, pomniejszone o odsetek chorych rezygnujących z leczenia, który obliczono na podstawie danych z badania VISUAL-II (publikacja Nguyen 2016). „W wariantcie podstawowym założono, że lek Humira będzie przejmował rynek w stałym miesięcznym tempie aż do uzyskania pełnego udziału w rynku w 24-tym miesiącu od rozpoczęcia refundacji” (model liniowy).

Całkowite koszty z (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

- kosztu adalimumabu,
- kosztu prednizonu,
- kosztu monitorowania,
- kosztu podania leków,
- kosztu zdarzeń niepożądanych,

² Uwzględniono: azatioprynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporynę.

- kosztu utraty wzroku,
- kosztu rzutu choroby.

Koszty jednostkowe i roczne technologii medycznych (w tym: adalimumabu, prednizonu, leczenia cukrzycy, osteoporozy, zaćmy, jaskry, rzutu, utraty wzroku, monitorowania ostrości wzroku, monitorowania w programie, podania leku w programie) oraz ich zużycie (jako średnia z danych z badania VISUAL-1 i VISUAL-2) przyjęto na podstawie wyników AE wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W modelu wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji z publikacji Llorenç 2015 odnośnie liczby chorych, u których występuje zapalenie w obu oczach w dwóch lokalizacjach: odcinku tylnym i całej błonie naczyniowej. Zastosowanie poprawnych wartości powodowało zwiększenie odsetka chorych z nieinfekcyjnym ZBN ze wskazaniem do systemowego leczenia kortykosteroidami (z 16% do 21%), a tym samym wzrost liczebności populacji docelowej oraz kosztów, w tym inkrementalnych. Poprawione wyliczenia wnioskodawcy (także o błąd z AE opisany w roz. 5.2.) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	470 (327 – 663)*	470 (327 – 663)*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	227 (158 – 321)*	455 (316 – 641)*

*w nawiasach podano wartości dla wariantów skrajnych (odpowiednio minimalnego i maksymalnego).

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [zł]	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty adalimumabu	0	0	0	0
Koszty BSC	3 658 703,84	5 676 953,72	3 658 703,84	5 676 953,72
Koszty sumaryczne	3 658 703,84	5 676 953,72	3 658 703,84	5 676 953,72
Scenariusz nowy				
Koszty adalimumabu				
Koszty BSC				
Koszty sumaryczne			10 896 676,82	24 821 973,79
Koszty inkrementalne				
Koszty adalimumabu				
Koszty BSC				
Koszty sumaryczne			7 237 972,98	19 145 020,07

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie ze wzrostem wydatków NFZ o [] w I roku i [] zł w II roku przy uwzględnieniu RSS oraz o 7,24 mln w I roku i 19,14 mln zł w II roku przy nieuwzględnieniu RSS.

Niezrozumiałe jest, że w powyższych wyliczeniach uwzględniono odsetki chorych stosujących BSC i koszty BSC w podziale na 3 lata, natomiast odsetki chorych stosujących ADA+BSC i koszty ADA+BSC w podziale na 2 lata. Takiego postępowania nie uzasadniono w analizie. Wydaje się ono niezasadne. Koszty BSC, zaczerpnięte z AE wnioskodawcy rosną w każdym kolejnym roku. Dlatego przyjęcie takiego postępowania powoduje zawyżenie kosztów BSC (zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym), a tym samym zaniżenie kosztów inkrementalnych. W obliczeniach własnych przeprowadzono kalkulacje, z uwzględnieniem kosztów w podziale na 2 lata zarówno dla ocenianej interwencji, jak i komparatora.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oraz populacji, w której będzie stosowany wnioskowany lek jest niepewna, ze względu na brak danych wysokiej jakości. Autorzy AWB wnioskodawcy skomplikowali dane z różnych źródeł oraz przyjęli założenia (np. odnośnie stopnia przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię), których nie poparli żadnym źródłem danych. Przedstawione wyliczenia populacji docelowej wskazują, że nie uwzględniono w nich części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Argumentowano, że jest to „okres wystarczający do ustabilizowania się rynku sprzedaży, a tym samym przedstawienia wszystkich konsekwencji finansowych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej dla płatnika publicznego”. Wspomniano także, o okresie, na który wydaje się pierwszą decyzję refundacyjną (czyli 2 lata). Warto jednak zauważyć, że nie jest pewne czy w rozważanym okresie czasu nastąpi stabilizacja na rynku sprzedaży.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmiany w analizowanym rynku leków przyjęto na podstawie założenia wnioskodawcy, które jest niepewne. Warto zauważyć, że w II roku analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wnioskowany lek przejmie 100% rynku, co jest podejściem konserwatywnym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL wnioskodawcy jako komparatory wskazano kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, natomiast w AE w wyliczeniach kosztu komparatora uwzględniono jedynie prednizon.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Na podstawie danych NFZ trudno odpowiedzieć na niniejsze pytanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są wyższe niż wielkość dostaw określona we wniosku refundacyjnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego – dostępny bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Adalimumab znajduje się już w grupie limitowej: 1050.1, blokery TNF - adalimumab
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy

„Założono, że kortykosteroidy działające systemowo będą stosowane, u chorych, u których choroba występuje w obu oczach lub występuje obrzęk płamki, ponieważ zgodnie z wytycznymi SUNMCN 2010 tacy chorzy nie powinni stosować kortykosteroidów działających miejscowo. Taki sposób wyznaczenia odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego jest konserwatywny.

Odsetek chorych po niepowodzeniu leczenia układowego oszacowano jako iloczyn chorych wymagających zmiany leku i nieskuteczności leczenia kortykosteroidami i immunosupresantami. Jest to równoznaczne z założeniem, że chory może zmienić lek tylko raz. Według badania Nguyen 2011 chorzy stosowali średnio od

2 do 3 leków, aczkolwiek z badania nie wynika czy po zastosowaniu ostatniej kombinacji leków uzyskali odpowiedź na leczenie czy doszło do niepowodzenia terapii. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że większości przypadków zmiany leków były spowodowane brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. W związku z powyższym opisaną powyżej niepewność uwzględniono w ramach odchyłeń wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Założono, że populacja docelowa będzie stała w horyzoncie analizy. Przyjęto, że chorzy w scenariuszu istniejącym stosują BSC od 1 do 12 miesięcy.

Założono, że lek Humira® przejmie 97% rynku w czasie dwóch lat. Wielkość udziału w rynku oszacowano, biorąc pod uwagę odsetek chorych z badania VISUAL-II, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu, przyjmując, że będzie on odpowiadał odsetkowi chorych, którzy dobrowolnie nie podejmują leczenia. W związku z tym założono, że wszyscy pozostali chorzy w scenariuszu nowym będą stosować lek Humira® ponieważ będzie on jedyną refundowaną technologią medyczną o udowodnionej skuteczności w analizowanym wskazaniu.

Przyjęto, że lek Humira® będzie zdobywał rynek w stałym miesięcznym tempie. W analizie wrażliwości testowano dodatkowe warianty: przejście wykładnicze i przejście liniowe (*powinno być wykładnicze i logarytmiczne – przypis analityka Agencji*).

Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu globalnego. Założono, że populacja z badania VISUAL-I odpowiada połowie populacji docelowej, natomiast reszta odpowiada populacji z badania VISUAL-II. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia AWB wnioskodawcy wynikają z braku wiarygodnych danych dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów, która będzie leczona ocenianą technologią lekową oraz przejmowania rynku przez ten lek.

Oszacowanie liczebności pacjentów z populacji docelowej wykonano w oparciu o kompilację danych z kilku publikacji o różnych metodykach (różne: kraje, kryteria selekcji, sposoby zbierania informacji), co wiąże się z ograniczeniami. W publikacji Nguyen 2011, z której zaczerpnięto odsetek osób przerywających leczenie lub zmieniających lek układowy (z powodu nieskuteczności lub nietolerancji), aż 75% ankietowanych klinicystów stwierdziło, że nie używało lub nie znało wytycznych leczenia ZBN. Z niniejszej publikacji zaczerpnięto też odsetki chorych, u których występuje obrzęk płamki, z kolei odsetki chorych z zapaleniem w obu oczach wzięto z publikacji Llorenç 2015, mimo że były one raportowane również w tej pierwszej publikacji i były wyższe niż te uwzględnione w modelu. Zastosowanie w wyliczeniach obu ww. odsetków z publikacji Nguyen 2011 zwiększyłoby populację docelową w porównaniu z tą oszacowaną przez wnioskodawcę (o 19%) oraz zmniejszyłoby ją w porównaniu z tą zaktualizowaną przez analityka Agencji (o 8%). W analizie nie uzasadniono dlaczego zastosowano dane z poszczególnych publikacji.

W AWB wnioskodawcy populację docelową określono jako „chorzy po niepowodzeniu leczenia systemowego”, a przy jej wyliczeniach uwzględniono odsetek pacjentów przerywających leczenie lub zmieniających lek systemowy na inny. Natomiast przy szacowaniu kosztów poinformowano o uwzględnieniu kosztu leczenia prednizonem (także kosztu monitorowania i leczenia powikłań), pomijając tym samym koszty leczenia innymi immunosupresantami.

Niepewność wzbudza liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia lekowa mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją, czyli w scenariuszu nowym. Dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję wskazało, że będzie ona dużo niższa (12 lub 30 osób), natomiast trzeci ekspert, że będzie ona zawierać się między wariantem podstawowym, a maksymalnym w I roku analizy (250-496). Ponadto w AWB wnioskodawcy założono stałą liczbę pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie analizy. Natomiast wszyscy eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, informowali o przyroście nowych przypadków z wnioskowanym wskazaniem w ciągu roku. Liczba pacjentów była testowana w analizie wrażliwości i powodowała znaczne różnice w kosztach inkrementalnych (patrz tab. 30).

Niepełne były założenia wnioskodawcy, np. stopień przejmowania rynku leków. Parametr ten był testowany w analizie wrażliwości i powodował on znaczne różnice w kosztach inkrementalnych (patrz tab. 30).

Przyjęta w AWB wnioskodawcy perspektywa i horyzont czasowy są zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca nie uzasadnił odstąpienia od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej, która jest rekomendowana w przypadku współpłacenia pacjentów za leki, co ma miejsce w analizowanej sytuacji, np. odnośnie prednizonu.

Dane kosztowe, zastosowane w modelu, są zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ (01.07.2017 r.) oraz zarządzeniami Prezesa NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – parametry w największym stopniu wpływające na zmianę wyników

Parametr	Wartość parametru	Wynik inkrementalny [zł]			
		z RSS		bez RSS	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				7 237 972,98	19 145 020,07
Wariant minimalny	327 – liczba pacjentów			5 030 497,35	13 306 069,67
Wariant maksymalny	663 – liczba pacjentów			10 209 574,79	27 005 145,62
Udział w rynku po 2 latach	92%			6 906 232,55	18 267 539,99
	100%			7 479 238,74	19 783 187,41
Przejęcie rynku	model logarytmiczny			14 041 786,03	22 648 781,86
	model wykładniczy			5 709 483,52	17 779 189,52

Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki miała zmiana: liczebności pacjentów oraz sposobu szacowania przejścia rynku przez ADA. Wydatki związane z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej będą mieścić się między: [] zł w I roku oraz [] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 5,03 mln-14,04 mln PLN w I roku oraz 13,31 mln-27,00 mln PLN w II roku przy nieuwzględnieniu RSS.

Pozostałe parametry (nie przedstawione w tabeli powyżej) testowane w ramach analizy wrażliwości, takie jak: koszty cukrzycy, koszty osteoporozy, koszty zaćmy, koszty jaskry, koszty bezpośrednie utraty wzroku, koszty rzutu choroby, koszty w okresie miedzyrzutowym, wycena punktu AOS, odsetek chorych w badaniu VISUAL I powodowały zmianę wyników o nie więcej niż +3% w porównaniu z analizą podstawową.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem w modelu wnioskodawcy błędów ekstrakcji z publikacji Llorenç 2015, które powodowały wzrost liczebności populacji i kosztów (o ok 28-29% w porównaniu z AWB wnioskodawcy), w roz. 6.2. i 6.3.2. niniejszej AWA, przedstawiono poprawione wyniki wnioskodawcy.

Ponadto z powodu niepewności oszacowanych wyników, poniżej podano uproszczone kalkulacje (dla problemu opisanego w roz. 6.2. niniejszej AWA). W scenariuszu aktualnym i nowym w ramach BSC w I roku horyzontu uwzględniono koszt odpowiadający I roku analizy ekonomicznej, natomiast w II roku horyzontu – koszt z I i II roku analizy ekonomicznej (założono, że część pacjentów będzie kontynuować terapię i wtedy koszty będą odpowiadać II roku, natomiast część pacjentów będzie nowych, dlatego koszty będą odpowiadać I roku). Podobne postępowanie zastosowano dla ADA+BSC.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Koszty [zł]	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	scenariusza aktualnego	3 658 703,84	5 676 953,72	3 658 703,84	5 676 953,72
	scenariusza nowego			10 896 676,82	24 821 973,79
	inkrementalne			7 237 972,98	19 145 020,07
Pacjenci w I roku generują koszty z I roku, a pacjenci z II roku generują koszty z II i I roku	Koszty scenariusza aktualnego	2 756 591,10	3 867 218,76	2 756 591,10	3 867 218,76
	Koszty scenariusza nowego			10 318 380,41	24 469 514,26
	Koszt inkrementalny			7 561 789,30	20 602 295,50

Uwzględnienie w obliczeniach analizy danych wejściowych dotyczących kosztów w podziale na 2 lata zarówno dla ocenianej interwencji, jak i komparatora powodowało zwiększenie wydatków ponoszonych na refundację wnioskowanej technologii o []% w I roku i []% w II roku przy uwzględnieniu RSS oraz odpowiednio 5% i 8% bez RSS w porównaniu z analizą podstawową.

6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę niepewności wynikające z założeń wnioskodawcy i braku wiarygodnych danych do oszacowania liczebności pacjentów czy stopnia przejęcia rynku, dodatkowe koszty z perspektywy NFZ mogą wynieść od kilku do kilkudziesięciu milionów złotych rocznie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania adalimumabu (Humira)” w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Horyzont analizy przyjęto zgodnie z horyzontem AWB wnioskodawcy (2 lata).

Proponowane rozwiązanie polegało na obniżeniu urzędowej ceny (a tym samym limitu finansowania) każdego leku, widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach chemioterapii, przy obejmowaniu go refundacją, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. „Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązała się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia.”

Na podstawie danych z DGL za okres styczeń 2016-luty 2017 r. obliczono teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy.

Poniżej przedstawiono obliczenia analityka Agencji w związku z odnalezieniem w dostarczonym kalkulatorze błędów, polegających na nieprawidłowym wpisaniu okresu obowiązywania decyzji dla niektórych leków w ramach programu lekowego. Poprawienie niniejszych błędów powodowało wzrost oszczędności o prawie 10% w porównaniu z oszacowaniami z analizy wnioskodawcy.

Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Proponowane rozwiązanie	Oszczędności wg aktualizacji analityka Agencji
Obniżenie ceny leków w ramach programów lekowych	38 318 842,00
Obniżenie ceny leków w ramach chemioterapii	8 702 255,55
Łącznie	47 021 097,55

Zastosowanie niniejszego rozwiązania pozwoli na uwolnienie środków, które skompensują wydatki oszacowane w AWB wnioskodawcy w związku z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program ma być nowym programem lekowym.

Uwagi ekspertów klinicznych

Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

„Włączenie do programu lekowego wymaga wykazania nieskuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych terapii tradycyjnych steroidami oraz lekami immunosupresyjnymi co jest zasadą słuszną. Z drugiej strony po leczeniu adalimumabem istnieje możliwość do powrotu do tradycyjnego leczenia w przypadku nieskuteczności leczenia w programie.

Program lekowy umożliwi włączenie do programu pacjentów skutecznie leczonych adalimumabem przed jego wejściem w życie. Pacjenci ci jednak zgodnie z zapisami programu mogą być dodatkowo leczeni 24 miesiące. Należałoby może określić czas łączny stosowania leku przed i po włączeniu do programu na 24 miesiące.

Skuteczność terapii oceniana jest za pomocą kryteriów SUN co umożliwia obiektywny monitoring dotyczący zmian w przednim i tylnym odcinku oka oraz funkcji wzrokowej i pozwala wyłączyć pacjentów z leczenia

w przypadku narastających działań niepożądanych oraz nieskuteczności.

Czas leczenia w programie zależy od decyzji lekarza prowadzącego leczenie. W przypadku braku powikłań po 24 miesiącach leczenie należy zakończyć i ocenić jego wynik. Za remisję uznaje się stabilizację parametrów przedniego i tylnego odcinka oka oraz funkcji dłuższej niż 3 miesiące. Okres od uzyskania remisji w przypadku braku powikłań terapii uważam za wystarczający.

Badania dodatkowe wykonywane są przed włączeniem do programu lekowego oraz w trakcie jego trwania w ściśle określonym harmonogramie. Wykonanie zaplanowanych badań umożliwia wykrycie objawów niepożądanych oraz podnosi bezpieczeństwo pacjentów. Zakres badań jest wystarczający by uniknąć znanych problemów związanych ze stosowaniem adalimumabu.”

„Uwagi do programu lekowego:

1. Należy dołączyć do programu kryteria SUN, gdyż nie są powszechnie stosowane w Polsce.
2. Należy zaznaczyć, że oceniamy najlepiej skorygowaną ostrość do dali !!!.
3. Do oceny ostrości wzroku nie można zamiennie używać Tablic Snellena lub ETDRS. Proponuję tablice ETDRS, gdyż są dokładniejsze.
4. Do pomiaru ciśnienia należy wybrać jednej rodzaj tonometru. Proponuję tonometr Goldmana (złoty standard) lub Tonometr Pascala – niezależny pomiar od grubości rogówki.
5. Nie należy eliminować z programu pacjentów z ograniczonym zmętnieniem rogówki – nie ma wpływu na ocenę pozostałych struktur oka.
6. Nie należy eliminować pacjentów z programu z towarzyszącą zaćmą wymagającą zabiegu. Przed włączeniem do programu należy przeprowadzić zabieg jej usunięcia.
7. Nie należy eliminować pacjentów z programu z jaskrą wczesną lub średniozaawansowaną.
8. Nie należy wykluczać z programu pacjentów z $T \geq 25$ mmHg. Wprowadzenie Humiry może np. na skutek zmniejszenia stanu zapalnego całej naczyniówki przyczynić się do redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.
9. Nie rozumiem idei wyłączenia z programu pacjenta, który ma najlepiej skorygowaną ostrość do dali < 20 liter w co najmniej jednym oku (o jakie Tablice do badania chodzi?).”

„Kryteria włączenia – minimalna ostrość wzroku 0,4 wydaje się nieco zbyt wygórowania. Istnieje grupa pacjentów z niższą ostrością wzroku, którzy wymagają leczenia i mają szansę na poprawę widzenia.

Badania diagnostyczne – wystarczające.

Przewidywany czas leczenia adalimumabem w programie lekowym wynosi 24 miesiące. Zważywszy na koszty wydaje się to dość długi okres trwania terapii. Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia czasu trwania terapii blokerami TNF α w przypadku uzyskania długotrwałej remisji zapalenia błony naczyniowej. Z pewnością decyzje w tym względzie należy podejmować na podstawie wnikliwej analizy obrazu klinicznego choroby i rokowania, jak i możliwości finansowania tego wziąć bardzo kosztownego leczenia”.

Uwagi analityka Agencji

W projekcie programu w części dotyczącej schematu dawkowania leków podano „chorzy stosujący terapię steroidową w chwili włączenia do programu powinni ją kontynuować”. W ChPL Humira poinformowano, że w czasie leczenia adalimumabem „należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].” W związku z czym zasadne jest dodanie do zapisów programu lekowego także informacji o optymalizacji leczenia immunomodulującego.

Na podstawie analizy programu oraz odnalezionych informacji proponuje się dodanie:

a) w części dotyczącej badań przy kwalifikacji do leczenia:

- badania neurologicznego, ponieważ „wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego”, a badanie to powinno być wykonywane również przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem [ChPL Humira].
- testu na kiłę i boreliozę. Aktywne zakażenia, w tym bakteryjne, stanowią przeciwwskazania do udziału w przedmiotowym programie. Pozytywny wynik testu na kiłę i boreliozę lub boreliozę stanowiły kryteria wyłączenia pacjentów z randomizowanych badań klinicznych [Nguyen 2016, Jaffe 2016]. Dodatkowo w publikacji Teper 2010 wskazano, że „dobrym standardem jest przynajmniej wykluczenie u wszystkich pacjentów kiły i boreliozy, jako przyczyny zapalenia błony naczyniowej”.
- morfologii krwi z rozmazem (nieautomatycznym), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie beta-2-mikroglobuliny czy aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), które są pomocne w wykluczeniu chłoniaka oka [Teper 2010]. Do programu nie mogą być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem stanów przednowotworowych lub z nowotworami złośliwymi w okresie do 5 lat przed włączeniem, podobnie randomizowane badania kliniczne nie zawierały pacjentów z zespołami oka tzw. „masquerade”, takimi jak chłoniak [Nguyen 2016, Jaffe 2016].
- rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ „mózgowa lokalizacja chłoniaków często towarzyszy zapaleniom błony naczyniowej” [Teper 2010]. Ponadto badanie to pozwala na wykluczenie chorób demielinizacyjnych i było wykonywane przed włączeniem do randomizowanych badań klinicznych [Nguyen 2016, Jaffe 2016], a zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół stanowią jedno z przeciwwskazań do udziału w programie.
- badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym), ponieważ ciąża stanowi jedno z przeciwwskazań do udziału w przedmiotowym programie.
- badań (np. ultrasonografii typu B) w kierunku wykrycia zapalenia nadtwardówki i twardówki, które stanowią jedno z przeciwwskazań do udziału w programie.

b) w części dotyczącej badań przy monitorowaniu leczenia:

- badania w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, także po zakończeniu leczenia, ponieważ „eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne” [ChPL Humira].

c) w części dotyczącej badań przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia:

- oceny jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

W części dotyczącej kryteriów wyłączenia istnieje zapis „wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie”, proponuje się podanie przykładowych działań np. potwierdzonych, istotnych zaburzeń hematologicznych, objawów wskazujących na zespół toczniopodobny, nowych objawów zastoinowej niewydolności serca lub gdy wystąpiło pogorszenie istniejących objawów [ChPL Humira].

Ponadto warto zwrócić uwagę na rozbieżności między dostępnymi badaniami, a zapisami programu lekowego, np. pod względem populacji (w badaniach brak podgrupy pacjentów z przeciwwskazaniami lub z nietolerancją leczenia kortykosteroidami lub immunosupresyjnego, która to podgrupa stanowi część wnioskowanej populacji), czy liczby wcześniej stosowanych leków immunosupresyjnych (w badaniach pacjencie mogli otrzymywać maksymalnie 1 lek, natomiast w programie nie określono ich liczby). Dodatkowe rozbieżności podano w roz. 4.1.3.2 niniejszej AWA.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.04.2017 r. (aktualizacja 05.07.2017 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego Humira lub adalimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Humira (adalimumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Humira jest wskazana do stosowania w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe	Komisja pozytywnie zaopiniowała umieszczenie na liście leków refundowanych przez narodowe ubezpieczenie i na liście leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale w ocenianym wskazaniu. Wskaźnik efektów do ryzyka był umiarkowany. Rzeczywistą korzyść określono jako ważną. Natomiast poprawę rzeczywistej korzyści zdefiniowano jako niewie ką (ASMR IV). Proponowana stawka refundacji: 65 %

Dodatkowo odnaleziono informacje o negatywnej rekomendacji dla produktu Humira we wskazaniu: leczenie nieinfekcyjnego ZBN części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na kortykosteroidy, wymagających ich zmniejszenia lub u których są one niewłaściwe, wydanej przez SMC ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny [SMC 2016], a także o wyłączeniu z procesu oceny przez AWMSG ze względu na trwającą ocenę NICE [AWMSG 2016], która ma zakończyć się w 26 lipca 2017 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

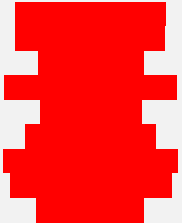
Państwo	Humira 40 mg, 2 ampułkostrzykawki EAN: 5909990005055			Humira 40 mg, 2 ampułkostrzykawki EAN: 8054083011905			Humira 40 mg, 2 wstrzykiwacze EAN 8054083011912		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	Brak ograniczeń	nie	Brak dostępności			Brak dostępności		
Belgia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Bułgaria	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Chorwacja	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Cypr	Brak dostępności			Brak dostępności			Brak dostępności		
Czechy	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Dania	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Estonia	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Finlandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Francja	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Grecja	Brak dostępności			Brak dostępności			Brak dostępności		
Hiszpania	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Holandia	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Islandia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Liechtenstein	Brak dostępności			Brak dostępności			Brak dostępności		
Litwa	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Luksemburg	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Łotwa	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Malta	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Portugalia	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Rumunia	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Słowacja	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Słowenia	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Szwajcaria	Brak dostępności			Brak dostępności			Brak dostępności		
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie	100%	Brak ograniczeń	nie
Węgry	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		
Wielka Brytania	Brak refundacji			Brak refundacji			Brak refundacji		
Włochy	Brak refundacji			Brak dostępności			Brak dostępności		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Humira jest finansowany w 7 lub 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w zależności od opakowania. Lek jest refundowany na poziomie 100% bez żadnych ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 35. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki</p>	<p>„1. Adalimumab wykazuje skuteczność w leczeniu nieinfekcyjnych postaci ZBN co zostało dowiedzione w badaniach i praktyce klinicznej innych krajów UE oraz wielu państw na świecie. Lek został zaakceptowany przez FDA w tym wskazaniu u dorosłych.</p> <p>2. Leczenie adalimumabem stanowi dodatkową metodę leczenia farmakologicznego w przypadku nieskuteczności konwencjonalnego postępowania stosowanego obecnie (steroidy, leki immunosupresyjne lub ich kombinacja).</p> <p>3. Adalimumab może być stosowany w kombinacji z lekami steroidowymi lub immunosupresyjnymi co pozwala ograniczać powikłania wynikające z zastosowania tych leków w przypadkach gdy one występują i są uciążliwe.</p> <p>4. Adalimumab jest pierwszym i na razie jedynym lekiem biologicznym zarejestrowanym do stosowania w ZBN.”</p>	<p>„1. W przypadku skuteczności podjętego leczenia adalimumabem trudno się z niego wycofać ze względu na nawroty ZBN co jest przyczyną:</p> <p>a. narastania ryzyka poważnych powikłań związanych z przewlekłym stosowaniem leków biologicznych;</p> <p>b. wzrostu kosztów leczenia wynikających z przewlekłej terapii oraz konieczności systematycznego wykonywania badań dodatkowych w celu monitorowania stanu pacjenta.</p> <p>2. Ze względu na to, iż adalimumab jest pierwszym (biologicznym – przypis analityka AOTMiT) lekiem zarejestrowanym do leczenia ZBN nie ma wiedzy na temat zróżnicowania ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo tej grupy leków w rozpatrywanym wskazaniu.”</p>	<p>„Adalimumab jest lekiem skutecznym w leczeniu wszystkich postaci nieinfekcyjnego ZBN. W wykorzystywaniu w praktyce klinicznej należy jednak zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii. Leki obecnie stosowane w ZBN mają znany profil skuteczności i bezpieczeństwa, który został zaakceptowany przez klinicystów i opisany w publikacjach naukowych. Należy sobie zdawać sprawę z faktu, że wprowadzenie nowego leku nawet skutecznego ujawni dopiero zakres związanych z nim problemów przy przewlekłym leczeniu w dużej populacji. Z tego powodu uważam, że lek powinien zostać wprowadzony do terapii w ramach programu i w przypadkach gdy leczenie steroidami, lekami immunosupresyjnymi lub ich kombinacją nie wykazuje należytej skuteczności. Z drugiej strony powinna być możliwość powrotu do leczenia standardowego w przypadku wykazania nieskuteczności adalimumabu.”</p>
	<p>„1. TNF-α jest cytokiną, która odgrywa istotną rolę w indukcji zapalenia w chorobach autoimmunologicznych.</p> <p>2. Adalimumab (Humira) – rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 (czynnik anty- TNF-α) – blokuje TNF-α – specyficzne źródło zapalenia, odgrywające rolę w zapaleniu naczyń. 3. Humira została zatwierdzona do leczenia okulistycznego przez Food and Drug Administration (FDA) w USA oraz Komisję Europejską (2016), na podstawie wyników badań VISUALS-I i VISUALS-II, które wykazały, że u dorosłych pacjentów z aktywnym i kontrolowanym nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej naczyń, tylnym zapaleniem naczyń i całej błony naczyniowej leczonych Humirą występowało istotnie zmniejszone ryzyko oporności na leczenie w porównaniu do placebo. Dotyczyło pacjentów nieadekwatnie reagujących na kortykosteroidy, pacjentów u których występowała konieczność zmniejszenia dawek kortykosteroidów lub u których były</p>	<p>Ekspert nie przedstawił.</p>	<p>„Uważam, że ze względu na niezaprzeczalne dowody w medycynie opartej na faktach, że Humira może być skuteczna w leczeniu nieinfekcyjnych zapaleń naczyń, pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji powinni mieć dostęp do tego leczenia w Polsce ze środków publicznych.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>przeciwskazania do stosowania kortykosteroidów.</p> <p>4. W 2015 roku na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologii (ACR) przedstawiono wyniki w których leczenie Adalimumabem poprawiło funkcje wzroku i jakość życia u pacjentów z aktywnym nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej naczyniówki oraz zapaleniem całej naczyniówki. Ponadto wykazano, że adalimumab zmniejsza ryzyko nawrotu zapalenia naczyniówki, ubytku widzenia i obrzęku plamki u pacjentów z aktywnym, nieinfekcyjnym zapaleniem naczyniówki (części pośredniej, tylnej i całej naczyniówki)."</p>	<p>Ekspert nie przedstawił.</p>	<p>„Uważam, że ze względu na niezaprzeczone dowody w medycynie opartej na faktach, że Humira może być skuteczna w leczeniu nieinfekcyjnych zapaleń naczyniówki, pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji powinni mieć dostęp do tego leczenia w Polsce ze środków publicznych.”</p>
	<p>„Skuteczność w leczeniu opornych na inne sposoby leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej, tylnego odcinka oraz całej błony naczyniowej potwierdzona w opublikowanych badaniach.</p> <p>Dogodna droga podania (iniekcje podskórne co dwa tygodnie).</p> <p>Niska zdolność wywoływania reakcji alergicznych.</p> <p>Mała immunogenność (przeciwciała całkowicie ludzkie).</p> <p>Leczenie celowane, gdyż TNF odgrywa główną rolę w procesach zapalnych dotyczących błony naczyniowej (adalimumab jest przeciwciałem przeciwko TNF-α).</p> <p>Hamujący wpływ na występowanie objawów zapalnych.</p> <p>Może być z powodzeniem stosowany u pacjentów wykazujących nadwrażliwość na inne leki biologiczne.”</p>	<p>„Działania niepożądane – częste: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, rzadkie: gruźlica, toczeń trzewny, demielinizacja, zwłóknienie płuc, niewydolność serca.</p> <p>Przeciwskazania: gruźlica, ciąża, choroby demielinizacyjne, toczeń trzewny układowy, ciężka niewydolność krążenia a także choroby nowotworowe i układu krwiotwórczego.”</p>	<p>„Adalimumab (Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Adalimumab m.in. wiąże się z TNF-α i hamuje jego aktywność biologiczną poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami na powierzchni komórki. Jest zarejestrowany jako lek w terapii łuszczycy typu plackowatego o średnim do ciężkiego przebiegu oraz łuszczycowym zapaleniu stawów. Wykazano, że adalimumab powoduje poprawę stanu miejscowego, zmniejszając uszkodzenie stawów.</p> <p>Dodatkowo lek ten jest również z powodzeniem stosowany u dorosłych pacjentów z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w ciężkiej postaci Choroby Lesniowskiego-Crohna oraz w zapaleniu mięśni oczodołu gdy brak jest odpowiedzi na kortykosteroidy i leki immunosupresyjne.</p> <p>Inhibitory TNF mają zastosowanie w sytuacji, kiedy klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby oraz glikokortykosteroidy nie przynoszą oczekiwanego efektu oraz gdy następuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja lub groźne powikłania wynikające ze stosowania glikokortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby).</p> <p>Około połowa przypadków zapalenia tylnego i pośredniego zapalenia błony naczyniowej jest przewlekłym bądź nawracającym zapaleniem, stanowi około 30-40% wszystkich przypadków zapalenia błony naczyniowej. Dotyczy osób młodych, w wieku produkcyjnym, stanowi więc także problem socjoekonomiczny.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych leczenia lekiem adalimumab (Humira) w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej”.</p>

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, są za finansowaniem ze środków publicznych leku Humira we wnioskowanym wskazaniu.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W ramach niniejszej oceny nie występowało do organizacji pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 wstrzykiwacze + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011912, Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011905 i Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 5909990005055 w ramach programu lekowego: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”. Lek miałby być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1050.1, blokery TNF – adalimumab). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Problem zdrowotny

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) zgodnie z definicją jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyniówki. Obecnie termin ten jest jednak używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami.

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób – powyższe informacje dotyczą populacji ogólnej, nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski.

Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Mimo postępu diagnostyki i leczenia choroba ta nadal stwarza poważne problemy, ponieważ ma zróżnicowane i często niedające się ustalić przyczyny.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla adalimumabu wybrano glikokortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) oraz leki immunomodulujące (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus).

Wnioskodawca wybrał poprawnie komparatory, których stosowanie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce potwierdzili eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję. Jednak wnioskodawca przy szacowaniu kosztu komparatora (określonego jako BSC) w AE i AWB wliczył tylko koszt prednizonu, tym samym pomijając koszt leków immunosupresyjnych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa 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 immunosupresyjnych”, z terapią sterydową i immunosupresyjną.

Do analizy włączono dane kliniczne w których uwzględniono populację chorych z aktywną oraz nieaktywną postacią ZBN (podpunkt „c” i „d” z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego), natomiast nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów z przeciwwskazaniami lub objawami nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych (podpunkt „e” z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego).

Wykazano różnice na korzyść wnioskowanej technologii lekowej znamienne statystycznie między adalimumabem z BSC względem placebo z BSC pod względem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego: niepowodzenie leczenia występujące odpowiednio w co najmniej 6 tyg. badania (VISUAL I) lub w co najmniej 2 tyg. badania (VISUAL II).

Wykazano również różnice znamienne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii lekowej między adalimumabem z BSC względem placebo z BSC pod względem wystąpienia niektórych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VISUAL I: zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem, zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem, zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem oraz dla 3 z 4 parametrów ocenianych za pomocą formularza VFQ: wynik ogółem, widoczność z bliskiej odległości i ból gałki ocznej. Nie odnotowano znamienne statystycznych różnic między porównywanymi technologiami dla drugorzędowych punktów końcowych z badania VISUAL II.

Dostępne dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności adalimumabu pochodzą z opublikowanych częściowych (w formie abstraktów konferencyjnych oraz z opracowania EMA) wyników ciągle trwającego jednoramiennego badania VISUAL III będącego fazą przedłużoną badań VISUAL I i II:

- u pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania VISUAL III:
 - mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta,
 - w czasie 174 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 12,5% pacjentów,
 - w czasie 54 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 98,4% chorych, stopień nacieków $\leq 0,5$ w obu oczach występował również u 98,4% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach występował u 92,2 % chorych;
 - w ciągu 1 roku średnia dobowy dawka kortykosteroidów układowych pozostała stabilna - dawka początkowa 1,48 mg; dawka końcowa 1,21 mg ekwiwalentu prednizonu;
- u pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania VISUAL III:
 - mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca;
 - w czasie 222 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 54,3% pacjentów;
 - w czasie 78 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 96,3% chorych, stopień nacieków $\leq 0,5$ w obu oczach występował u 90,9% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego $\leq 0,5$ w obu oczach występował u 87,7% chorych;
 - w ciągu 1 roku średnia dobowy dawka kortykosteroidów układowych obniżyła się z 12,7 mg do 3,68 mg ekwiwalentu prednizonu.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazano, iż w badaniu VISUAL I częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących ADA+BSC (13,4%), w porównaniu do grupy PLC+BSC (4,2%). W badaniu VISUAL II ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w grupie badanej wystąpiły u 6,1% i u 7,7% w grupie kontrolnej – różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniach VISUAL I i II wystąpiło po 1 zgonie w grupie ADA+BSC, brak zgonów w grupach PLC+BSC.

Według ChPL Humira najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu były: zakażenia układu oddechowego (rzadko prowadzące do zgonu), leukopenia, niedokrwistość, podwyższone stężenie lipidów we krwi, bóle (głowy, brzucha, mięśniowo-szkieletowe) nudności i wymioty, wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Po wprowadzeniu produktu Humira do obrotu obserwowano m.in. przypadki niewydolności wątroby, serca, zaburzeń demielizacyjnych czy nowotworów, które raportowano także w czasie badań klinicznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) „w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe”, finansowanego w ramach programu lekowego.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej w dożywotnim horyzoncie czasowym.

ADA+BSC w porównaniu do BSC był technologią nieopłacalną (skuteczniejszą, ale droższą) z obu analizowanych perspektyw, nawet przy uwzględnieniu RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [] zł/QALY z RSS (781,31 tys. zł/QALY bez RSS) z perspektywy NFZ oraz [] zł/QALY z RSS (780,52 tys. zł/QALY bez RSS) z perspektywy wspólnej. Progowa cena zbytu netto produktu Humira wynosi: 383,71 zł z perspektywy NFZ oraz 388,54 zł z perspektywy wspólnej.

Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy były niewystarczające dane, które wymagały przyjęcia pewnych założeń oraz rozbieżności między dostępnymi danymi czy przyjętymi założeniami a zapisami ocenianego programu lekowego (np. pod względem populacji, komparatora). Warto też zwrócić uwagę na niewystarczający opis analizy oraz skomplikowaną strukturę modelu, które utrudniały, a niekiedy uniemożliwiały przeprowadzenie pełnej weryfikacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka

tylnego i 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 nie jest właściwe, w ramach programu lekowego.”

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1.VII.2017 do 30.VI.2019 r.). W analizie porównano dwa scenariusze: istniejący, w którym wszyscy pacjenci stosują BSC oraz nowy, w których do refundacji wchodzi ADA i przejmuje część rynku BSC (na poziomie 48% i 97% w I i II roku).

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi ██████████ w I roku i ██████████ zł w II roku z RSS (7,24 mln w I roku i 19,14 mln zł w II roku bez RSS).

W związku z wątpliwościami dotyczącymi sposobu szacowania kosztów dla BSC, przeprowadzono obliczenia własne, które wskazały, że wydatki NFZ mogą wzrosnąć w związku z refundacją wnioskowanej technologii o ██████████ zł w I roku i ██████████ mln zł w II roku z RSS (7,56 mln zł w I roku i 20,60 mln zł w II roku bez RSS).

Główne ograniczenia analizy dotyczyły niepewności oszacowania liczebności pacjentów i stopnia przejścia rynku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, zaproponowali, m.in. określenie łącznego czasu leczenia ADA (w programie i w JGP), dopisanie konkretnych przyrządów i narzędzi do przeprowadzenia badań (np. tablicy ETDRS, czy tonometru Goldmana lub Pascala), złagodzenie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu (np. by nie wykluczać z programu pacjentów z jaskrą wczesną lub średniozaawansowaną, zaćmą, ograniczonym zmętnieniem rogówki, $T \geq 25$ mmHg). Ponadto jeden z nich zaznaczył, że czas leczenia w programie jest dość długi, biorąc pod uwagę koszt terapii oraz że nierozstrzygnięta pozostaje kwestia czasu trwania terapii w przypadku uzyskania długotrwałej remisji.

Analizy Agencji proponują dodanie do zapisów programu badań przy kwalifikacji (tj. badania neurologicznego, testu na kiłę i boreliozę, badań pomocnych w wykluczaniu chłoniaka oka, rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego, badań potwierdzających/wykluczających ciążę, badań w kierunku wykrycia zapalenia nadtwardówki i twardówki), przy monitorowaniu (badań kontrolnych w kierunku zakażeń, także po zakończeniu leczenia), przy kwalifikacji i monitorowaniu (oceny jakości życia).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dla ADA w leczeniu nieinfekcyjnego ZBN oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. W rekomendacji rzeczywistą korzyść leku określono jako ważną, natomiast poprawę rzeczywistej korzyści zdefiniowano jako niewielką.

Ponadto odnaleziono 1 negatywną rekomendację dla ADA w ww. wskazaniu w związku z niezłożeniem wniosku refundacyjnego oraz 1 informującą o zawieszeniu oceny, z powodu trwających prac nad rekomendacją NICE, która ma zostać opublikowana 26.07.2017 r.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Jaffe 2016	Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P. i in., Adalimumab in Patients with Active Non-Infectious Uveitis, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2016, 375: 932-43
Nguyen 2016	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, <i>Lancet</i> 2016, 388: 1183-92
Suhler 2016	Suhler E., Jaffe G., Nguyen Q. i in., Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Non-Infectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis in an Ongoing Open-Label Study, 2016 ACR/ARHP Annual Meeting
NCT01138657	Baza ClinicalTrials, Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Active Uveitis (VISUAL I), https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657
NCT01124838	Baza ClinicalTrials, Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Inactive Uveitis (Visual II), https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01124838
EMA 2016	European Medicines Agency, Extension of indication variation assessment report. 26 May 2016, EMA/501143/2016, 1-108
Vijay 2016	Vijay N., Winzenborg I., Kramer M. i in., Pharmacokinetics of Adalimumab in Adult Patients with Active Non-Infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-Uveitis,
Abbvie 2016	Abbvie, A Multicenter Open-Label Study of the Long-term Safety and Efficacy of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Non-infectious Intermediate-, Posterior-, or Pan-uveitis – VISUAL III, Protocol Number: M11-327
Sheppard 2015	Sheppard J.; Joshi A.D.; Mittal M. i in., Effect of adalimumab on visual functioning (VFQ-25) in visual-1 trial patients with non-anterior non-infectious uveitis, ARVO 2015 Annual Meeting Abstracts, Program Number: 1723, 1-4
CHMP 2016	Committee for medicinal products for human use (CHMP), Minutes for the meeting on 23-26 May 2016, June 2016, 1-53
EPAR 2016	European Medicines Agency, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Humira (adalimumab), 2016, 1-4
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 October 2013, EMA/PRAC/708968/2013 Corr., 2013, 1-73
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 June 2013, EMA/PRAC/430682/2013, 2013, 1-71
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 8-11 April 2013, EMA/PRAC/332071/2013 Corr., 2013, 1-79
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 13-16 May 2013, EMA/PRAC/336080/2013, 2013, 1-84
PRAC 2014	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 7-10 April 2014, EMA/315293/2014, 2014, 1-90
PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015, 2015, 1-99
PRAC 2016	4Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 10-13 May 2016, EMA/PRAC/457201/2016, 2016, 1-90
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016, 2016, 1-87
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 08-11 February 2016, EMA/PRAC/251925/2016, 2016, 1-89
PRAC 2012	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 3-5 September 2012, EMA/PRAC/571481/2012 Final, 2012, 1-24
PRAC 2012	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 November 2012, EMA/36832/2013, 2012, 1-53
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013, 2013, 1-57
PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 9-12 March 2015, EMA/PRAC/176901/2015 Corr, 2015, 1-6

PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 6-9 July 2015, EMA/PRAC/450903/2015, 2015, 1-6
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 30 November - 3 December 2016, EMA/PRAC/788914/2015, 2016, 1-9
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 26-29 September 2016, EMA/PRAC/634818/2016, 2016, 1-7
PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015, 2015, 1-99
FDA 2002-2017	Food and Drug Administration, Highlights on prescribing information. Humira (adalimumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2002. Revised 04/2017, 2017, 1-100
AUS 2014	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
Mesquida 2014	6Mesquida M., Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond, OMICS Group eBooks 2014, 1-11

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AUS 2014	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
Mesquida 2014	6Mesquida M., Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond, OMICS Group eBooks 2014, 1-11
HAS 2017	Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis adalimumab, 25 janvier 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15576_HUMIRA_PIC_EI_uveite_Avis2_CT15576.pdf
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice: adalimumab (Humira®), 07 October 2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Non_Sub_No_120916_FINAL_Oct_2016_for_website.pdf
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, advice adalimumab (Humira®), 22/07/2016 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/750
NICE	Strona internetowa National Institute for Health and Care Excellence https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10007

Pozostałe publikacje

ABC	Strona internetowa https://portal.abczdrowie.pl/
ARETAEUS1	Bała M.M., Płaczkiewicz-Jankowska E., Topór-Mądry R. i in., Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study, Pol Arch Med Wewn. 2011; 121 (1-2): 7-17
Barisani-Asenbauer 2012	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
BL	Strona internetowa https://bazalekow.mp.pl/
Blackhouse 2010	Blackhouse G., Gaebel K., Xie F., i in., Cost-utility of intravenous immunoglobulin (IVIG) compared with corticosteroids for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in Canada. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2010, 8:14
Bogacka 2009	Bogacka E., Górski P., Groblewska A. i in., Polski konsensus diagnostyki i leczenia alergicznych chorób narządu wzroku, Alergia Astma Immunologia 2009, 15(2): 75-86
ChPL Calcitonin 100 Jelfa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcitonin 100 Jelfa http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Calcitonin_Jelfa_plyn_do_wstrzy_100.pdf
ChPL Encorton	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24450
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/MC500050870.pdf
Drapała 2014	Uczelnia Łazarskiego, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Depresja – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych, Warszawa 2014
Green 2016	Green, D. I in., The Cost of Blindness in the Republic of Ireland 2010–2020, Journal of Ophthalmology 2016
GUS	Baza demograficzna, Główny Urząd Statystyczny http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/

Hattenhauer 1999	Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H. i in., Probability of Filtration Surgery in Patients With Open-angle Glaucoma, Arch Ophthalmol. 1999;117:1211-1215
Informator o umowach	Strona internetowa – informator o umowach https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/
Jurowski 2014	Jurowski P., Kęćik G., Omulecki W. i in., Postępowanie okołoooperacyjne w chirurgii zaćmy: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Stan na dzień 10 czerwca 2014
Karnafel 2010	Karnafel W., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i ich realizacja w Polsce, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2010
Kempen 2011	Kempen J.H., Altaweel M.M. i in., Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial, Ophthalmology 2011 Oct;118(10):1916-26
Kanski 2013	Okulistyka kliniczna, Jack J Kanski, Brad Bowling, Elsevier 2013
KK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, Prz Gastroenterol 2013; 8 (1): 1–20
Llorenc 2015	Llorenc V., Mesquida M. I in., Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization, Acta Ophthalmol. 2015; 93: 561–567
Meads 2003	Meads C, Hyde C., What is the cost of blindness?, Br J Ophthalmol 2003; 87: 1201–4
MZ	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/
Naik 2013a	Naik R.K. i in., Psychometric evaluation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire and Visual Function Questionnaire Utility Index in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, Qual Life Res. 2013 Dec;22(10):2801-8
Naik 2013b	Naik R.K. i in., Normative comparison of patient-reported outcomes in patients with noninfectious uveitis, JAMA Ophthalmol. 2013 Feb;131(2):219-25
NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/
NFZ 4/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 4/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
NFZ 62/2016/DSOZ	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 66/2016/DGL	Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NFZ 71/2016/DSOZ	Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
NFZ 79/2014/DSOZ	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Nguyen 2011	Nguyen QD., et la., A Cross-sectional Study of the Current Treatment Patterns in Noninfectious Uveitis among Specialists in the United States, Ophthalmology 2011;118:184–190
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Multiple Technology Appraisal Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis, Committee papers https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10007/documents/committee-papers-2
Niżankowska 2000	Okulistyka Podstawy kliniczne, Maria Hanna Niżankowska, PZWL 2000
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 kwietnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
obwieszczeniem MZ (01.07.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
Perreira 2012	Pereira R.M.R., Carvalho J.F., Paula A.P. i in., Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, Rev Bras Reumatol 2012;52(4):569-593
Schiffman 2001	Schiffman R.M., Jacobsen G., Whitcup S.M., Visual functioning and general health status in patients with uveitis, Arch Ophthalmol, 2001, 119(6), pp.841-9
Sugar 2014	Sugar E.A., Holbrook J.T. i in., Cost-effectiveness of fluocinolone acetonide implant versus systemic therapy for noninfectious intermediate, posterior, and panuveitis, Ophthalmology, 2014 Oct;121(10):1855-62

SUNMCN 2010	Scottish Uveitis National Managed Clinical Network, Treatment Guidelines, 2010, 1-108
Terper 2010	Teper S., Zapalenia błony naczyniowej – aktualne doniesienia. Standardy obowiązujące w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej, „Przegląd Okulistyczny” 2010, nr 1 (33), s. 4-5
URPL	Strona internetowa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/pl
Wakefield 2005	Wakefield D, Chang JH: Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin 2005, 45:1–13
ZK 2013	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013, Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 12.06.2017 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), M. Kowalczyk, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 12.06.2017 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1, Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13.06..2017 r.