IGNORANTIA NOCET

Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Allergan Sp. z o.o.

Warszawa, 8 czerwca 2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

8 czerwca 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych.
[redacted]	• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.
[redacted]	• Niezaspokojone potrzeby chorych. • Opis interwencji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Cel analizy 9

2. Metodyka 10

3. Problem zdrowotny 11

3.1. Populacja docelowa 11

3.2. Definicja i klasyfikacja 12

3.3. Etiologia i patogeneza 15

3.4. Rozpoznawanie 16

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 16

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny 16

3.5.2. Rokowanie i powikłania 17

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby 18

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą 20

3.7. Aktualne postępowanie medyczne 24

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce 24

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 60

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza 61

4. Interwencja – deksametazon 64

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania deksametazonu 66

5. Komparatory 75

5.1. Acetonid triamcynolonu 78

6. Efekty zdrowotne 83

7. Rodzaj i jakość dowodów 85

7.1. Kierunki analiz – PICOS 86

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 89

8. Załączniki 90

8.1. Kwestionariusz VFQ-25 90

9. Spis tabel 95

10. Spis rysunków 96

11. Bibliografia 97

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAO	ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Oftalmologii
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCVA	ang. *best corrected visual acuity* - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD20	ang. *B-lymphocyte antigen CD20* – antygen limfocytów B CD20
CD4+	ang. *cluster of differentation 4* – antygen różnicowania komórkowego, charakteryzujący limfocyt T pomocniczy
CHMP	ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMT	ang. *central macular thickness* – centralna grubość plamki
CRP	ang. *C-Reactive Protein* – białko c-reaktywne
DEX	deksametazon
DME	ang. *diabetic macular edema* – cukrzycowy obrzęk plamki
DOG	niem. *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft* – Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne
EKG	elektrokardiogram
EL	ang. *evidence level* – poziom dowodów
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – badania nad wczesnym leczeniem retinopatii cukrzycowej
FOCUS	ang. *Fundamentals Of Care for UveitiS* – panel ekspertów wydający rekomendacje w leczeniu zapalenia błony naczyniowej
G-BA	niem. *Gemeinsamen Bundesausschuss* – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICER	ang. *incremental cost-effectiveness ratio* - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IOP	ang. *Intraocular Pressure*– ciśnienie wewnątrzgałkowe

Skrót	Rozwinięcie
ITA	ang. *intravitreal triamcinolone acetonide* - acetonid triamcynolonu podawany dzoszklistkowo
IUSG	ang. *International Uveitis Study Group* – międzynarodowa grupa badająca zapalenie błony naczyniowej
JGP	jednorodne grupy pacjentów
ME	ang. *macular edema* – obrzęk plamki
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRI	ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCSIT	ang. *noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy* - niekortykosteroidowa ogólnoustrojowa terapia immunomodulacyjna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NZBN	nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej
OB	odczyn biernackiego
OCT	ang. *optical coherence tomography* – optyczna tomografia komputerowa
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLT	ang. *placelet count* – płytki krwi
QALY	ang. *Quality-adjusted Life Year* – wskaźnik stanu zdrowia osoby lub grupy, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SMPT	ang. *Simple Mail Transfer Protocol* – elektroniczny system monitorowania programów lekowych
SUN	ang. *Standarization of Uveitis* Nomenclature – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej
SUNMCN	ang. *Scottish Uveitis National Managed Clinical Network* – szkockie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia błony naczyniowej
TNF	ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów
VEGF	ang. *vascular endothelial growth factor* – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego
VFQ	ang. *Visual Function Questionnaire* – kwestionariusz funkcji wzrokowych
VKH	ang. *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome* - zespół Vogta-Koyanagiego-Harady
ZBN	zapalenie błony naczyniowej
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	Dorośli chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, spełniający kryteria włączenia do leczenia deksametazonem w postaci implantu w ramach *Programu Lekowego B.105*. Do *Programu Lekowego B.105* kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów): a) wiek chorego ≥18 r.ż.; b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)[1]; a) obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN; b) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS.
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi potwierdził, że obecnie w Europie nie ma zatwierdzonych metod podawania do ciała szklistego żadnego produktu leczniczego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka i nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, aby zapewnić stosunkowo bezpieczną i skuteczną postać kortykosteroidu o przedłużonym uwalnianiu w celu leczenia nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka. Eksperci kliniczni stwierdzili, że możliwości leczenia ZBN są obecnie bardzo ograniczone i istnieje zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie. **Terapia deksometazonem** oprócz zapobiegania lub opóźniania utraty wzroku, zmniejsza znacząco działania niepożądane związane z obecnie stosowanymi metodami leczenia, w związku z czym **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną**.
INTERWENCJA	**Ozurdex® (deksametazon w dawce 700 mikrogramów) w postaci implantu do ciała szklistego w aplikatorze**, podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.
KOMPARATOR	**Acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszklistkowych.** Acetonid triamcynolonu jest lekiem stosowanym poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*). Dawkowanie zgodne z określonym w wytycznych klinicznych (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1. i rozdziale 5.)

[1] W piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. wskazano, że zmianie uległa treść programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w związku z czym analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową

PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊕ ocena grubości siatkówki w polu centralnym; ⊕ ocena obrzęku plamki; ⊕ ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; ⊕ ocena zmętnienia ciała szklistego; ⊕ ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych; ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa (w tym ocena ciśnienia śródgałkowego).
METODYKA	⊕ Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)[2]. ⊕ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). ⊕ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). ⊕ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). ⊕ Publikacje pełnotekstowe. ⊕ Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie. ⊕ Publikacje w językach: polskim i angielskim.

[2] Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Ozurdex® (deksametazon, DEX) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:

- zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu;
- obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion*) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion*);
- **zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej** [ChPL Ozurdex®].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Ozurdex® obejmuje dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego B.105: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10[3] H 20.0, H 30.0)”.*

8 czerwca 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Z powodu zmiany treści programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w ww. piśmie wskazano, że analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową.

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

Kryteria włączenia chorych do proponowanego programu są następujące (*konieczne jest łączne spełnienie kryteriów):*

a) wiek chorego ≥18 r.ż.;
b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)[4];
c) obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN;
d) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS.

Wnioskowane wskazanie jest szersze względem wskazania rejestracyjnego w *ChPL Ozurdex®.*

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) jest terminem zbiorczym odnoszącym się do wewnątrzgałkowego zapalenia oka [Chora 2015]. ZBN dotyczy oka, jednak w 40% przypadków pełna diagnostyka wskazuje na współistnienie chorób układowych [Berkow 1995]. Istnieją różne klasyfikacje zapalenia błony naczyniowej oka, które rozróżniają tę jednostkę chorobową na podstawie miejsca zapalenia, przebiegu klinicznego, etiologii oraz histopatologii [Foster 2015]. Obecnie obowiązująca klasyfikacja oparta jest na definicji wypracowanej przez IUSG (ang. *International Uveitis Study Group* – międzynarodowa grupa badająca zapalenie błony naczyniowej). Zgodnie z tą klasyfikacją zapalenie błony naczyniowej, z anatomicznego punktu widzenia, można podzielić na:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (tęczówka i ciało rzęskowe);
- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (część płaska ciała rzęskowego i ciało szkliste);
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej (naczyniówka i siatkówka);
- zapalenie całej błony naczyniowej (dotyczy wszystkich jej struktur) [Larson 2011].

Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków), następnie wymienia się zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (ok.

[4] W piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. wskazano, że zmianie uległa treść programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w związku z czym analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową

15% przypadków) oraz zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej i/lub zapalenie całej błony naczyniowej, które stanowią około 10-15% wszystkich przypadków [Larson 2011].

Ponadto, według IUSG, zapalenie błony naczyniowej można zaklasyfikować jako schorzenie o podłożu infekcyjnym (np. gruźlica, kiła) lub nieinfekcyjnym (np. stwardnienie rozsiane, sarkoidoza) [Kardes 2015, Larson 2011]. W około 35% przypadków nie udaje się ustalić przyczyny zapalenia [Prezentacja WUM].

Zgodnie z kryteriami standaryzacji nomenklatury zapalenia błony naczyniowej oka (SUN, ang. *Standarization of Uveitis Nomenclature*), zapalenie błony naczyniowej można klasyfikować w zależności od pierwotnej przyczyny choroby, a następnie zgodnie z umiejscowieniem zapalenia [Forrester 2012]. Klasyfikację tę przedstawiono w podrozdziale 3.3 (Tabela 6).

W tabeli poniżej przedstawiono cechy charakterystyczne dla początku choroby, czasu trwania oraz przebiegu zapalania błony naczyniowej oka [Foster 2015].

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Foster 2015*

Grupa robocza SUN wypracowała także kryteria oceniające stopień nasilenia stanu zapalnego ciała szklistego (Tabela 2) oraz liczbę komórek w ciele szklistym przypadającą na każdy ze stopni stanu zapalnego (Tabela 3), a także liczbę komórek obecnych w komorze przedniej oka obserwowanych w wiązce szczelinowej (Tabela 4) oraz nasilenie stanu zapalnego w zależności od stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (Tabela 5).

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

Stopień	Cecha
0	Stan zapalny nieobecny

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Foster 2015*

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Foster 2015*

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *SUN 2005*

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *SUN 2005*

3.3. Etiologia i patogeneza

Jak wcześniej wspomniano, ZBN może mieć podłoże zakaźne, nieinfekcyjne lub idiopatyczne. W poniższej tabeli przedstawione zostały nieinfekcyjne i zakaźne przyczyny powstawania ZBN [Wood 2011].

Tabela 6.
Przyczyny powstania zapalenia błony naczyniowej

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wood 2011*

Ze względu na fakt, że nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej jest chorobą autoimmunizacyjną, antygenowo specyficzną, zależną od limfocytów CD4 (ang. *cluster of differentation 4* – antygen różnicowania komórkowego, charakteryzujący limfocyt T pomocniczy), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alfa*) odgrywa kluczową rolę w ich patogenezie [Witkowska 2011]. U chorych, u których występuje aktywna postać ZBN (cześć pośrednia, tylna i cała błona naczyniowa) obserwuje się mniejszy odsetek limfocytów CD4+Foxp3+ niż w przypadku osób, u których ZBN jest nieaktywne [Yeh 2009]. U chorych dotkniętych zapaleniem błony naczyniowej stężenie czynnika TNF-alfa jest podwyższone zarówno w płynie komórkowym, jak i w surowicy [Witkowska 2011]

3.4. Rozpoznawanie

W przypadku zapalenia pośredniej części błony naczyniowej, w celu zaobserwowania wysięku komórkowego i skupisk komórek wysięku stosuje się wziernikowanie w obrazie prostym. Błony w okolicy części płaskiej mogą zostać uwidocznione w czasie badania okulistycznego z zastosowaniem wziernikowania w obrazie odwróconym [Berkow 1995].

W rozpoznaniu zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej wykonuje się badanie dna oka. W badaniu tym obserwuje się obecność skupionych lub rozsianych ognisk zapalenia bądź blizn, a także mętów w komorze ciała szklistego [Misiuk-Hojło 2014].

W diagnostyce ZBN konieczne może być wykonanie badań dodatkowych, takich jak angiografia fluoresceinowa czy optyczna tomografia komputerowa plamki (OCT, ang. *optical coherence tomography*) [Misiuk-Hojło 2014].

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

- badania laboratoryjne (w tym testy serologiczne na obecność kiły, toksoplazmozy);
- badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (sarkoidoza);
- rezonans magnetyczny mózgu, badanie neurologiczne i badanie na obecność ludzkiego antygenu (HLA)-DR2 (u młodszych chorych, u których występuje podejrzenie rozwoju stwardnienia rozsianego);
- witrektomia z cytologią i cytometria przepływowa (zespół maskujący) [AAO 2017, Pavesio 2015].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny

Głównymi objawami zapalenia **pośredniej części błony naczyniowej** oka są: wysięk komórkowy w ciele szklistym, wysięk i błony zapalne ponad dolnym fragmentem ciała rzęskowego oraz skupiska komórek wysięku w dolnej części przedniego ciała szklistego

[Berkow 1995]. Początkowo objawy mogą być asymetryczne, jednak w zdecydowanej większości przypadków (80%) choroba występuje obustronnie. U chorych zwykle obserwuje się tzw. męty w ciele szklistym. Występuje pogorszenie widzenia spowodowane obecnością komórek zapalnych w ciele szklistym lub torbielowatym obrzękiem plamki. Nie stwierdza się u chorych bólu ani światłowstrętu [Yannuzzi 2010].

Do objawów zapalenia **tylnej części błony naczyniowej** należą: obecność w ciele szklistym komórek zapalnych i mętów, białych puszystych ognisk na dnie i pochewek zapalnych naczyń siatkówki [Berkow 1995]. U chorych obserwuje się obniżenie ostrości widzenia z powodu występowania mętów. Może także dojść do odwarstwienia siatkówki oraz zapalenia nerwu wzrokowego [Albini 2013].

Do głównych objawów występujących w przebiegu **zapalenia całej błony naczyniowej** należą: zaburzenia widzenia, ból oka, zamglone widzenie, nadwrażliwość na światło, męty w polu widzenia oraz zaczerwienie oczu i ograniczenie pola widzenia [NIH 2022].

Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka ZBN, szczególnie w krajach rozwiniętych, zalicza się MIZS (u dzieci poniżej 16. r.ż.). U chorych powyżej 60. r.ż. do przyczyn ZBN zalicza się m.in. sarkoidozę lub spondyloartropatię. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, 10,4% przypadków ZBN rozpoznano po raz pierwszy u chorych powyżej 60 r.ż. (z czego 1,4% przypadków stanowiło ZBN części pośredniej, 25,4% odcinka tylnego i 16,7% całej błony naczyniowej). W przypadku chorych na sarkoidozę, rasa czarna jest bardziej narażona na wystąpienie ZBN niż rasa biała. Z kolei do czynników genetycznych zalicza się obecność chorób związanych z antygenem HLA-B27[5] [Chams 2009].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

- obecność zapalenia pośredniej lub tylnej części błony naczyniowej lub zapalenia całej błony naczyniowej;
- późne zgłoszenie się do lekarza specjalisty;

[5] ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny

- niestosowanie się do zaleceń odnośnie wizyt kontrolnych;
- całkowity czas trwania ZBN;
- liczba nawrotów stanu zapalnego;
- rozwój jaskry lub obniżonego ciśnienia;
- atrofia oka w wywiadzie;
- niepełna kontrola ZBN [Albini 2013].

Nawracający stan zapalny jest powszechnym problem u chorych na ZBN, często przyczyniającym się do pogorszenia widzenia. Nieleczone ZBN może doprowadzić do powstania długotrwałych powikłań [Albini 2013]. Zapalenie błony naczyniowej jest przyczyną utraty wzroku u około 10% chorych w Stanach Zjednoczonych i około 3-7% chorych w Europie [Larson 2011]. Najczęstsze powikłania ZBN obejmują torbielowaty obrzęk plamki, jaskrę, zaćmę, oderwanie siatkówki oraz zrosty tylne między tęczówką i soczewką [NHS 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie postępu choroby

Z uwagi na nieinfekcyjny charakter ZBN u chorych w populacji docelowej, głównym celem leczenia jest zahamowanie postępu choroby poprzez wyeliminowanie stanu zapalnego, tak aby zapobiec m.in. utracie wzroku [Foster 2015]. Punkty końcowe istotne w zapaleniu błony naczyniowej oka powinny określać aktywność choroby, uszkodzenia spowodowane przez chorobę, ocenę funkcji wzroku (np. ocenę ostrości wzroku) oraz jakość życia chorego [Denniston 2017].

Obrzęk plamki jest główną przyczyną utraty wzroku w zapaleniu błony naczyniowej oka. W przebiegu ZBN około jedna trzecia przypadków ślepoty jest spowodowana przez obrzęk plamki. W związku z tym w ocenie skuteczności terapii redukcja obrzęku plamki jest istotnym punktem końcowym. Do oceny wykorzystuje się optyczną koherentną tomografię, która służy do pomiaru centralnej grubości plamki w celu pomiaru nasilenia obrzęku [Denniston 2017].

Ważnym aspektem w ocenie skuteczności terapii jest określenie stopnia zmętnienia ciała szklistego. Zmętnienie ciała szklistego określa się na podstawie znormalizowanej skali w zakresie od 0 do 4, przy czym:

- 0 oznacza brak stanu zapalnego;

- 0,5+ oznacza lekkie zapalenie obejmujące niewielkie rozmycie brzegów tarczy nerwu wzrokowego i/lub utratę odruchu warstwy włókien nerwowych (szczegóły siatkówki dobrze widoczne);
- 1+ oznacza łagodne zmętnienie naczyń siatkówki i nerwu wzrokowego (szczegóły siatkówki ledwo widoczne);
- 2+ oznacza umiarkowane zmętnienie (naczynia siatkówki ledwo widoczne, tarcza nerwu wzrokowego niewyraźna);
- 3+ oznacza znaczne zmętnienie (tarcza nerwu prawie niewidoczna);
- 4+ oznacza, że tarcza nerwu wzrokowego jest niewidoczna (silne zmętnienie ciała szklistego, naczynia są niewidoczne, widać tylko zarysy nerwu wzrokowego) [Foster 2015].

Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. W związku z tym ocena ostrości wzroku np. określenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) jest istotnym aspektem monitorowania choroby.

Ocena jakości życia chorych na ZBN

Ocenę jakości życia u chorych na ZBN można przeprowadzić m.in. na podstawie kwestionariusza funkcji wzrokowych (VFQ, ang. *Visual Function Questionnaire*). Kwestionariusz ten jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny wpływu upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na generyczne domeny oceny stanu zdrowia np. na stan emocjonalny chorego czy funkcjonowanie społeczne. W ramach kwestionariusza oceniane są także domeny związane z codziennym funkcjonowaniem narządu wzroku. Wzór kwestionariusza przedstawiono w załączniku 8.1.

Kwestionariusz składa się z podstawowych 25 pytań związanych z widzeniem chorego oraz z pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia. Całkowita ocena stanowi średnią z oceny 11 domen, a wynik mieści się w zakresie od 0 (najgorsze funkcjonowanie narządu wzroku) do 100 (najlepsze funkcjonowanie narządu wzroku). Ocena widzenia z daleka i z bliska oparta jest na podstawie odpowiedzi na 3 pytania związane odpowiednio z widzeniem z dali i z bliży. Ocena bólu gałki ocznej oparta jest na 2 pytaniach [RAND 2020].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

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

- ocena odpowiedzi na leczenie (np. utrzymanie choroby w stanie remisji, redukcja stanu zapalnego; stopień zamglenia ciała szklistego, zmniejszenie centralnej grubości plamki);
- obrzęk plamki;
- zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku;
- jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariusza VFQ);
- występowanie zwiększonego ciśnienia śródgałkowego;
- profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zapalenie błony naczyniowej oka opisuje grupę stanów charakteryzujących się występowaniem stanu zapalnego błony naczyniowej. Podstawowa przyczyna może być zakaźna lub nieinfekcyjna. W Wielkiej Brytanii i krajach rozwiniętych zapalenie błony naczyniowej oka jest najczęściej nieinfekcyjne i prawdopodobnie ma podłoże autoimmunologiczne, ograniczone do oka lub związane z systemowymi zaburzeniami autoimmunologicznymi. Największe ryzyko utraty wzroku występuje w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka, obejmującego tylne struktury oka [Squires 2017]. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej i/lub zapalenie całej błony naczyniowej stanowią około 10-15% wszystkich przypadków ZBN [Larson 2011]. Objawy obejmują niewyraźne widzenie, męty, a czasem ból i zaczerwienienie. Występowanie wczesnych powikłań, takich jak torbielowaty obrzęk plamki (obrzęk siatkówki) i zmętnienie ciała szklistego (szczątki komórek zapalnych w ciele szklistym) oraz późnych powikłania, takich jak zaćma (zmętnienie soczewki), jaskra (uszkodzenie nerwu wzrokowego w wyniku zwiększonego ciśnienia śródgałkowego) i nieodwracalne uszkodzenie siatkówki mogą w konsekwencji prowadzić do potencjalnej utraty wzroku [Squires 2017].

Liczebność populacji

Populacja docelowa w niniejszej analizie obejmuje chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej).

Najczęściej występującą postacią ZBN 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 [Larson 2011].

Szacowana roczna zapadalność (zachorowalność) na wszystkie rodzaje zapalenia błony naczyniowej oka wynosi od 17 do 50 na 100 000 osób [BVA i DOG 2016] natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób [Wakefield 2005]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski, w związku z tym poniżej zaprezentowano dane retrospektywnego badania prowadzonego w jednym z polskich ośrodków.

W retrospektywnym badaniu prowadzonym w Klinice Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005-2015 wskazano, że w tym okresie rozpoznano 279 przypadków zapalenia błony naczyniowej oka, z czego 26,5% dotyczyło zapalenia części przedniej, 12,9% zapalenia części pośredniej, 48,4% zapalenia części tylnej, a 12,2% zapalenia całej błony naczyniowej. W tabeli poniżej przedstawiono średnią częstość występowania idiopatycznego ZBN w Europie (dane opublikowane w latach 1976-2017) i w Klinice Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (dane zbierane w latach 2005-2015). Średnia częstość występowania nie odbiega do danych europejskich [Brydak-Godowska 2018].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Średnia częstość występowania idiopatycznego ZBN

Region	Średnia częstość występowania idiopatycznego ZBN na 100 000 przypadków		
	ZBN części pośredniej (ang. *intermediate*)	ZBN części tylnej (ang. *posterior*)	ZBN całej błony (ang. *panuveitis*)
Europa (lata 1976-2017)	64,6	21,7	30,3
Klinika Okulistyki (lata 2005-2015)	64,8	21,3	30,2

Źródło: *Brydak-Godowska 2018*

Wcześniejsze badania epidemiologiczne w Europie i USA oszacowały roczne wskaźniki zapadalności na zapalenie błony naczyniowej oka w zakresie od 14 do 22,5 na 100 000 osób i współczynniki chorobowości od 38 do 380 na 100 000 osób. Duże zróżnicowanie statystyk epidemiologicznych tłumaczono różnicami w klasyfikacji zapalenia błony naczyniowej oka, przyczynami etiologicznymi i demograficznymi czynnikami ryzyka. Analiza danych z USA w 2012 roku wykazała ogólną częstość występowania nieinfekcyjnego zapalenia błony

naczyniowej oka u dorosłych wynoszącą 121 przypadków na 100 000 osób. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii od 3 do 16 na 100 000 osób cierpi na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka. Z kolei w Unii Europejskiej częstość występowania szacuje się na od 3 do 100 na 100 000 osób. Zapalenie błony naczyniowej zwykle występuje u osób w wieku produkcyjnym, jest piątą najczęstszą przyczyną wad wzroku w krajach rozwiniętych i odpowiada za 10% przypadków ślepoty w rozumieniu prawnym [Squires 2017].

Zapalenie błony naczyniowej oka dotyka ludzi w każdym wieku, ale zwykle występuje u osób w wieku produkcyjnym, w wieku 20-50 lat. W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Holandii i Francji średni wiek w chwili zgłoszenia się chorego z zapaleniem błony naczyniowej (niezależnie od rodzaju) do ośrodka świadczącego specjalistyczną opiekę trzeciego stopnia wynosił od 35 do 48 lat. Przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka na całym świecie są bardzo zróżnicowane, czynniki genetyczne i cechy środowiskowe znacząco przyczyniają się do patologii ZBN. Podczas gdy zakaźne zapalenie błony naczyniowej oka jest często obserwowane w krajach rozwijających się, idiopatyczne nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka występuje częściej w większości krajów rozwiniętych [Squires 2017].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Ozurdex®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Zapalenie błony naczyniowej może prowadzić do utraty wzroku. Szacuje się, że ZBN jest przyczyną ślepoty u 10-15% populacji w krajach zachodnich. Pogorszenie ostrości widzenia prowadzące do utraty wzroku niesie ze sobą szerokie konsekwencje społeczne. Ponadto, leczenie które jest najczęściej stosowane w tej grupie chorych (kortykosteroidy), wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań zarówno miejscowych jak i układowych. Konsekwencją ZBN może być powstanie poważnych powikłań tj. odwarstwienie siatkówki, jaskra czy zaćma [Jaffe 2016].

Zgodnie z raportem opublikowanym w 2017 roku przez Polski Związek Niewidomych zapalenie błony naczyniowej oka generuje znaczące koszty bezpośrednie, które ponosi Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), oraz pośrednie transferowe, które ponosi Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Według danych z 2015 roku wydatki ZUS 1,5-krotnie przewyższały wydatki NFZ, bowiem na leczenie chorych z zapaleniem błony naczyniowej NFZ wydał ok. 8 mln złotych, a na świadczenia z tytułu ubezpieczeń społecznych ZUS wydał ok. 12 mln zł. Wydatki NFZ na świadczenia zdrowotne u chorych z rozpoznaniem H20 – zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz H30 – zapalenie naczyniówki i siatkówki, obejmowały wydatki

związane z hospitalizacją (ok. 5 mnl zł) oraz świadczenia w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (ok. 3 mln zł). Z kolei wydatki poniesione przez ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy z powodu ZBN chorych w wieku produkcyjnym z rozpoznaniem H20 i H30 w 2015 roku obejmowały renty z tytułu niezdolności do pracy (ok. 6 mln zł), renty socjalne (ok. 363 tys. zł), absencję chorobową (ok. 5 mln zł) oraz świadczenia rehabilitacyjne (ok. 182 tys. zł) [Raport PZN 2017].

Obniżenie lub brak czynności wzrokowych utrudnia, ogranicza lub nawet uniemożliwia osobie z dysfunkcją wzroku wykonywanie codziennych zadań i pełnienie ról społecznych na poziomie zgodnym z przyjętymi normami, przy uwzględnieniu wieku, płci i innych czynników. Koszty społeczne i finansowe z tym związane to m.in.: izolacja społeczna, zależność od innych, korzystanie ze świadczeń pomocy społecznej, bardzo niski poziom aktywności zawodowej, wykonywanie pracy poniżej poziomu możliwości i wykształcenia [Raport PZN 2017].

Wszystko to istotnie wpływa na funkcjonowanie chorego w życiu codziennym oraz na jakość życia, a także na koszty ponoszone przez społeczeństwo. Do kosztów ponoszonych przez państwo należą oprócz bezpośrednich związanych z terapią ZBN także koszty pośrednie związane ze zmniejszeniem produktywności i obciążeniem opiekunów [Jaffe 2016, Misiuk-Hojło 2014].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postepowania w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.1.1), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: *B.105. Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)*.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce (rozdział 3.7.1.1).

Ze względu na zapisy proponowanego *Programu lekowego B.105*, wskazujące że do leczenia kwalifikują się chorzy z klinicznie znamiennym obrzękiem plamki, **jako nadrzędne traktowano wytyczne kliniczne opisujące sposób postępowania u chorych z obrzękiem plamki w przebiegu ZBN**. W przypadku braku informacji dotyczących leczenia obrzęku plamki, wytyczne zostały przedstawione dla szerszej populacji (tj. chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, które opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka.

W celu zaprezentowania aktualnych standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka analizę dokumentów ograniczono do tych, które zostały wydane nie wcześniej niż w 2017 roku.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja lub nazwisko autora publikacji	Rok wydania	Cel
Modugno R. L.	2021	Terapia wewnątrzgałkowa w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka
NHS[6]	2021	Iniekcje doszklistkowe w algorytmie leczenia chorób oczu
Leclercq M.	2020	Terapie biologiczne w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka
Singh R. B.	2020	Leczenie zapalenia tylnej części błony naczyniowej oka
Karkhur S.	2019	Inhibitory interkuliny-6 w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka
Rosenbaum J. T.	2019	Rozpoznanie i leczenie nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka
Thomas A. S.	2019	Stosowanie leków biologicznych w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka
FOCUS	2018	Niekortykosteroidowa ogólnoustrojowa terapia immunomodulacyjna w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka
AAO[7]	2017	Zapalenie błony naczyniowej – rozpoznanie, metody leczenia, powikłania

Wytyczne polskie

Organizacja lub nazwisko pierwszego autora	Rok wydania	Cel
Teper S.	2021	Leczenie obrzęku plamki żółtej w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka
PTO[8]	2018	Leczenie nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej

Zgodnie z wytycznymi z 2018 roku, wydanymi przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne, podstawą do rozpoczęcia odpowiedniego leczenia jest przeprowadzenie wywiadu z chorym oraz postawienie właściwego rozpoznania z ustaleniem etiologii zapalenia. W wytycznych podkreślono także, że leczenie nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej wymaga ścisłej współpracy z lekarzami innych specjalności (np. reumatologami, lekarzami chorób zakaźnych, pulmonologami, nefrologami, neurologami, dermatologami) [PTO 2018].

Wytyczne zalecają indywidualne podejście terapeutyczne, które powinno zależeć od:

[6] ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
[7] ang. *American Academy of Ophthalmology* – Amerykańska Akademia Oftalmologii
[8] PTO – Polskie towarzystwo Okulistyczne

- lokalizacji zapalenia;
- towarzyszących manifestacji ogólnoustrojowych choroby autoimmunologicznej;
- współistnienia innych chorób ogólnoustrojowych;
- wieku chorego;
- obecnych powikłań okulistycznych zapalenia;
- działań niepożądanych leków [PTO 2018].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa obejmuje **dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka**. Zgodnie z założeniami Programu lekowego B.105*: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)”*, jednym z koniecznych do spełnienia przez chorych kryteriów włączenia jest **obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki** w przebiegu ZBN.

Głównym celem terapii nieinfekcyjnego ZBN jest zmniejszenie stanu zapalnego i osiągnięcie całkowitej remisji, a tym samym złagodzenie lub uniknięcie powikłań ocznych, a także trwałego uszkodzenia i długotrwałej utraty wzroku [Rosenbaum 2019]. W najnowszych polskich wytycznych opublikowanych w 2021 roku przez dr n. med. Sławomira Tepera dotyczących leczenia obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka wskazano, że mimo licznych dostępnych terapii, co najmniej jedna trzecia chorych nie osiąga zadowalającej poprawy ostrości wzroku [Teper 2021].

Leki pierwszej linii obejmują sterydy podawane różnymi drogami. Ze względu na często występującą nietolerancję lub nieskuteczność leków sterydowych, wymagane jest dodanie innych grup leków. Leki immunomodulujące i biologiczne mogą mieć pozytywny wpływ na stan zapalny i często na towarzyszący obrzęk plamki, jednak nie ma obecnie jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność w tym zakresie. W pierwszej linii terapii zaleca się:

- sterydy miejscowe, które ze względu na drogę podania mają ograniczoną skuteczność i nie docierają do tylnych części błony naczyniowej oka;
- sterydy stosowane w okolice oczu – ze względu na sposób podania wyróżnia się iniekcje podspojówkowe (rzadko stosowane w leczeniu obrzęku plamki, ze względu na ograniczone wnikanie do tylnego odcinka oka oraz stosunkowo krótki czas działania), okołogałkowe i pozagałkowe, zastrzyki pod torebkę Tenona oraz zastrzyki nadnaczyniówkowe;

- **sterydy stosowane do ciała szklistego** – wstrzyknięcie do ciała szklistego pozwala na osiągnięcie wysokich stężeń leku. **Steroidy są podstawowymi lekami podawanymi do ciała szklistego w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka. Steroidy podawane do ciała szklistego obejmują acetonid triamcynolonu (stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym), deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego oraz acetonid fluocynolonu w postaci implantu do ciała szklistego**;
- sterydy układowe – to skuteczna opcja terapeutyczna w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu ZBN, jednak ich stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne układowe działania niepożądane. Najczęściej stosowane leki to doustny prednizon i metyloprednizolon. Steroidy układowe są wybierane częściej w przypadkach obustronnego zapalenia błony naczyniowej niż w przypadkach jednostronnych.

Zaletą miejscowego leczenia oczu jest zwykle jego znikomy wpływ na inne narządy, w związku z czym pojawienie się leków o przedłużonym działaniu podawanych miejscowo przyczyniło się do wzrostu popularności tego sposobu leczenia. **Steroidy do ciała szklistego są obecnie podstawowymi lekami podawanymi w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka**, bowiem pozwalają na osiągnięcie wysokich stężeń leku. Chociaż najdłuższy możliwy czas działania jest zawsze kluczowy w leczeniu obrzęku plamki, leczenia nie należy rozpoczynać od najdłużej działających steroidów. Początkowe zastosowanie krócej działających leków zapobiega niespodziewanemu wzrostowi IOP i potencjalnej konieczności wykonania witrektomii w celu usunięcia steroidu z komory ciała szklistego [Teper 2021].

W wytycznych *Teper 2021* wskazano, że **najskuteczniejsze terapie w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka** (ocena +++ oznaczająca najkorzystniejszy efekt) to:

- triamcynolon podawany w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego;
- implant do ciała szklistego zawierający 700 µg deksametazonu (produkt leczniczy Ozurdex®);
- implant do ciała szklistego zawierający 0,19 mg acetonidu fluocynolonu (produkt leczniczy Iluvien®);
- implant do ciała szklistego zawierający 0,59 mg acetonidu fluocynolonu (produkt leczniczy Retisert®).

Acetonid triamcynolonu jest jednym z najczęściej podawanych sterydów do ciała szklistego, jednak jest on stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Ze względu na

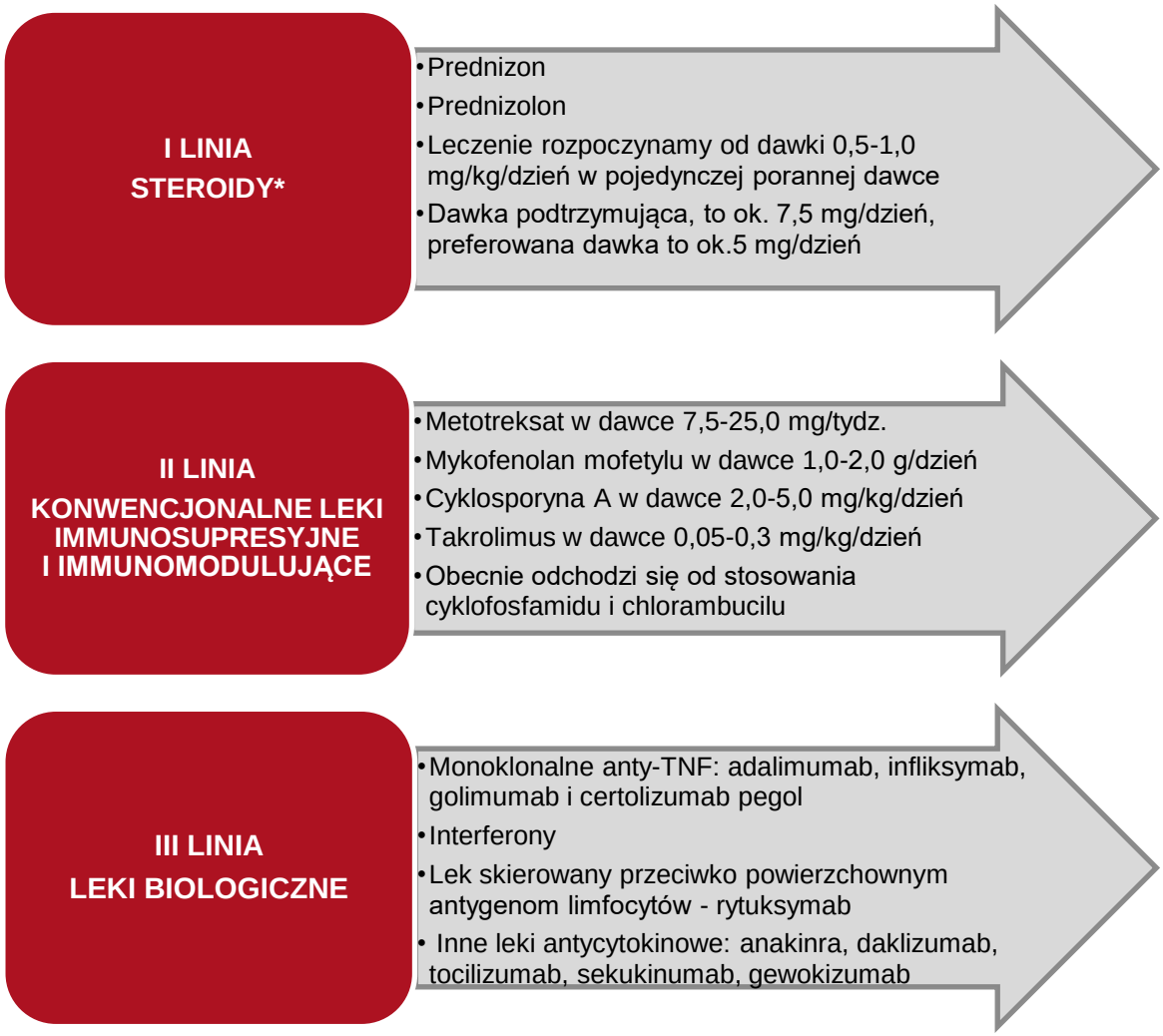
ograniczoną rozpuszczalność triamcynolonu, pożądane stężenie w ciele szklistym utrzymuje się przez około trzy miesiące po jednorazowym wstrzyknięciu. Najczęściej stosowana dawka to 4 mg, ale stosuje się również 2 mg. W większości przypadków potrzebne są wielokrotne wstrzyknięcia, aby uniknąć nawrotów obrzęku plamki. Z kolei implant do ciała szklistego zawierający 700 µg deksametazonu jest preparatem kortykosteroidowym o przedłużonym uwalnianiu na bazie polimeru wszczepianym do ciała szklistego, który ma najkrótszy czas do rozpoczęcia działania spośród grupy leków polimerowych. Jego skuteczność została udowodniona w dwóch randomizowanych badaniach *HURON* i *POINT* [Teper 2021].

W wytycznych PTO dotyczących leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej opisano także obowiązujące **główne linie terapeutyczne leczenia układowego**. W ramach głównych linii terapeutycznych wytyczne *PTO 2018* wyróżniają:

- pierwszą linię terapeutyczną, która obejmuje stosowanie steroidów;
- drugą linię terapeutyczną, która obejmuje stosowanie konwencjonalnych leków immunosupresyjnych i immunomodulacyjnych;
- trzecią linię terapeutyczną, która obejmuje stosowanie leków biologicznych [PTO 2018].

Schemat włączania leczenia w aktywnym nieinfekcyjnym ZBN przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1.
Schemat włączania leczenia w aktywnym nieinfekcyjnym ZBN – leczenie układowe



Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTO 2018*
*schemat nie uwzględnia terapii stosowanych miejscowo (w tym triamcynolonu lub implantu z deksametazonem), przedstawia wyłącznie opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu układowym ZBN

Pierwsza linia leczenia układowego obejmuje stosowanie steroidów. Uzyskanie szybkiego efektu terapeutycznego i wygaszenie stanu zapalnego są głównym celem terapii sterydowej. Równocześnie należy podkreślić, że rodzaj leku, dawkowanie oraz droga podania zależą od lokalizacji, stopnia nasilenia zapalenia i stanu chorego. Preferowane steroidy ogólnoustrojowe obejmują prednizon lub prednizolon [PTO 2018]. Sterydy układowe stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu ZBN, jednak ich stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne układowe działania niepożądane. Przerwanie leczenia często prowadzi do nawrotu obrzęku, konieczności ponownego leczenia i związanych z nim działań niepożądanych. Ważne jest, aby określić spersonalizowaną

minimalną skuteczną dawkę – zwykle rozpoczynającą się od 0,5-1 mg prednizonu/kg lub równoważnej dawki innych steroidów [Teper 2021].

W odnalezionych wytycznych wskazano, iż **kortykosteroidy układowe, zwłaszcza przy dłuższym stosowaniu, mogą wywoływać szereg działań niepożądanych**. W wytycznych *Teper 2021* podkreślono, że działania niepożądane steroidów układowych są liczne i zwykle zależą od dawki; dlatego przewlekłe stosowanie doustne prawie zawsze działa wyniszczająco na organizm chorego, od układu kostnego po mózg. W wytycznych zwrócono również uwagę, że chęć uniknięcia ogólnych działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem leków przemawia za wyborem leczenia miejscowego, zwłaszcza gdy obrzęk dotyczy tylko jednego oka. W przypadku gdy obrzęk plamki jest obustronny, korzyści z leczenia miejscowego nie są tak oczywiste, chociaż nadal wybór tego sposobu leczenia może zapobiec wielu działaniom niepożądanym. Decyzja okulisty o nieleczeniu obu oczu jednocześnie może również obniżyć komfort chorego, prowadząc do częstszych wizyt [Teper 2021].

Druga linia leczenia układowego wg *PTO 2018* obejmuje konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące. Do stosowanych leków immunosupresyjnych zalicza się metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A i takrolimus. W polskich wytycznych zwrócono uwagę, że obecnie odchodzi się od stosowania cyklofosfamidu i chlorambucilu z uwagi na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Terapie te zaleca się, gdy ustabilizowanie stanu zapalnego wymaga podawania steroidów w dawkach wyższych niż 5-7,5 mg/dzień. Zastosowanie konwencjonalnych leków immunosupresyjnych i immunomodulujących umożliwia zmniejszenie dawek steroidów, przy równoczesnej stabilizacji stanu zapalnego oraz zmniejszeniu ryzyka nawrotów. Należy mieć na uwadze, że efekt terapeutyczny może być obserwowany dopiero po kilku tygodniach, a brak skuteczności terapii można stwierdzić po 3-6 miesiącach stosowania. Zastosowanie innego lub drugiego leku immunosupresyjnego bądź dodanie lub zamianę na terapię biologiczną należy rozważyć przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub jej braku [PTO 2018].

Trzecią linię leczenia układowego wg *PTO 2018* stanowią leki biologiczne, które umożliwiają stabilizację stanu zapalnego przy równoczesnym zastosowaniu mniejszych dawek steroidów, leków immunosupresyjnych bądź immunomodulujących. Należy podkreślić, że spośród wskazanych na Rysunek 1 leków, jedynie adalimumab jest zarejestrowany w leczeniu m.in. nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej u chorych dorosłych [PTO 2018]. Obecnie lek ten jest finansowany w ramach programu lekowego.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych wydanych przez Polskie towarzystwo Okulistyczne nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących **miejscowego leczenia obrzęku plamki w przebiegu ZBN części tylnej**. Opisano natomiast zalecenia dotyczące leczenia zapalenia części pośredniej w sytuacji udokumentowanego obniżenia ostrości wzroku i w razie wystąpienia obrzęku torbielowatego plamki. W związku z powyższym zadecydowano o uzupełnieniu opisu o informacje dotyczące leczenia ZBN części pośredniej oraz leczenie powikłań tj. torbielowatego obrzęku plamki. Leczenie pierwszej linii w ZBN części pośredniej obejmuje podanie **steroidów w iniekcjach okołogałkowych** (metylprednisolon 40,0 mg – preparat DepoMedrol, nie częściej niż co 1 miesiąc, triamcinolon 40,0 mg – preparaty Volon A, Triamhexal i Kenalog, nie częściej niż co 3 miesiące), lub **niesteroidowych leków przeciwzapalnych w kroplach** podawanych 3 razy dziennie. Z kolei leczenie drugiej linii w ZBN części pośredniej obejmuje podanie steroidy doustnie np. prednizon lub deflazakort – na początku 1,0 mg/kg masy ciała/dobę, później w dawkach podtrzymujących około 18–12 mg/dobę. W przypadku zapalenia części pośredniej leczenie torbielowatego obrzęku plamki obejmuje:

- iniekcje okołogałkowe steroidów lub **iniekcje do ciała szklistego (triamcinolon lub implant z deksametazonem)**;
- niesteroidowe krople przeciwzapalne podawane 3 razy dziennie;
- acetazolamid podawany doustnie (we wczesnym stadium);
- iniekcje leków oddziałujących na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) w przypadku chorych opornych na leczenie doszklistkowe;
- trakcje szklistkowo-siatkówkowe, zwłóknienie przedplamkowe – ewentualne leczenie chirurgiczne: witrektomia z peelingiem plamki [PTO 2018].

W przypadku wytycznych zagranicznych, przedstawione zalecenia nie są do końca spójne z tymi przedstawionymi w wytycznych polskich. Ogólnie wszystkie wytyczne w ramach **I linii leczenia** chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka zalecają zastosowanie **kortykosteroidów** (m.in. **prednizonu**, **prednizolonu, deksametazonu, metylprednizolonu, triamcynolonu**) w celu możliwie najszybszego kontrolowania stanu zapalnego. Podobnie jak w przypadku polskich wytycznych, pozostałe główne opcje terapeutyczne wskazane przez wytyczne zagraniczne, obejmują stosowanie konwencjonalnych leków immunosupresyjnych i immunomodulujących oraz zastosowanie leczenia biologicznego. Wśród innych opcji leczenia w wytycznych wymienia się **witrektomię** w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej oraz chorych z obrzękiem plamki. U chorych można także

zastosować terapię wielolekową składającą się z kilku leków z różnych klas. Stosuje się także (najczęściej poza zatwierdzonymi wskazaniami) terapie polegające na doszklistkowym podaniu m.in. **metotreksatu, syrolimusu lub leków oddziałujących na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego** (VEGF). Miejsce poszczególnych terapii w schemacie leczenia oraz rodzaj terapii różnią się w zależności od kraju, w którym dane wytyczne zostały wydane. Może to wynikać np. z lokalnej dostępności lub specyficznych dla danego kraju zasad finansowania leków w ramach środków publicznych.

Oprócz wytycznych wydanych przez polskie organizacje zidentyfikowano również raport[9] opublikowany przez Polski Związek Niewidomych w 2017 roku, w którym także zwrócono uwagę na jeden z aspektów zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej tj. występowanie obrzęku plamki. Aktywny stan zapalny wywołany działaniem prozapalnych cytokin, głównie śródbłonkowego czynnika wzrostu nabłonka (VEGF) i interleukiny 6 prowadzi do przecieku naczyń i uszkodzenia nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do torbielowatego obrzęku plamki. Jest to powikłanie występujące najczęściej w przypadku zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, zapalenia naczyń siatkówki, lub w retinochorioidopatii typu *birdshot*, ale może także występować w każdym przewlekłym zapaleniu błony naczyniowej. **Leczenie torbielowatego obrzęku plamki musi być skierowane na intensywną kontrolę stanu zapalnego poprzez stosowanie terapii steroidowej i leczenia immunomodulującego, a w przypadku braku efektu zastosowanie miejscowej terapii w postaci steroidowych iniekcji okołogałkowych lub implantów do ciała szklistego.** W raporcie podkreślono, że w zapaleniu części pośredniej, części tylnej oraz torbielowatym obrzęku plamki wskazana jest terapia steroidowa w postaci iniekcji okołogałkowych, doszklistkowego podania leku lub długodziałającego implantu. Iniekcje do ciała szklistego pozwalają osiągnąć wysokie stężenia leku w ciele szklistym oraz uniknąć ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Implanty steroidowe podaje się w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego, szczególnie w przypadku braku choroby ogólnoustrojowej i bezpośrednich wskazań do stosowania terapii układowej [Raport PZN 2017].

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych przedstawiono w Tabela 8.

[9] *Raport PZN 2017* nie stanowi wytycznych klinicznych, w związku z tym nie został opisany w Tabeli 7. Informacje przedstawione w niniejszym rozdziale służą jedynie uzupełnieniu zaleceń opisanych w polskich wytycznych klinicznych

Tabela 8.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zapalenia błony naczyniowej oka

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Teper 2021	**Kortykosteroidy**	W leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka ze stwierdzonym obrzękiem plamki zaleca się: • sterydy miejscowe – stanowią w większości przypadków terapię pierwszej linii. Droga podania ogranicza skuteczność miejscowych sterydów tylko do leczenie łagodnego obrzęku plamki w przebiegu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej; • sterydy stosowane w okolice oczu – ze względu na sposób podania wyróżnia się iniekcje podspojówkowe, okołogałkowe i pozagałkowe, zastrzyki pod torebkę Tenona oraz zastrzyki nadnaczyniówkowe. Niezależnie od sposobu w leczeniu obrzęku plamki podaje się sterydy: ◦ podspojówkowe –stosowane często w ZBN przedniej części, ale rzadko przy obrzęku plamki, ze względu na mniejszą penetracją do tylnej części oka oraz stosunkowo krótki czas działania. Ta droga podania może powodować działania niepożądane, zwłaszcza w postaci wzrostu IOP, a niektórzy chorzy wymagają ponadto chirurgicznego wypłukania triamcynolonu; ◦ okołogałkowe/pod torebkę Tenona – wykonanie zabiegu wiąże się z ryzykiem perforacji gałki ocznej, może powodować wzrostu IOP; ◦ nadnaczyniówkowe – sposób podawania leków między naczyniówkę a twardówkę został opracowany tak, aby skuteczniej zwiększać stężenie leków w tylnym odcinku oka w porównaniu z podawaniem pod torebkę Tenona lub do ciała szklistego; • sterydy stosowane do ciała szklistego – wstrzyknięcie do ciała szklistego pozwala na osiągnięcie wysokich stężeń leku. **Steroidy są podstawowymi lekami podawanymi do ciała szklistego w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka**. Steroidy podawane do ciała szklistego obejmują acetonid triamcynolonu (stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym), deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego oraz acetonid fluocynolonu w postaci implantu do ciała szklistego. • sterydy układowe – to skuteczna opcja terapeutyczna w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu ZBN, jednak ich stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne układowe działania niepożądane. Przerwanie leczenia często prowadzi do nawrotu obrzęku, konieczności ponownego leczenia i związanych z nim działań niepożądanych. Ważne jest, aby określić spersonalizowaną minimalną skuteczną dawkę – zwykle rozpoczynającą się od 0,5-1 mg prednizonu/kg lub równoważnej dawki innych steroidów. Najczęściej stosowane leki to doustny prednizon i metyloprednizolon. Steroidy układowe są wybierane częściej w przypadkach obustronnego zapalenia błony naczyniowej niż w przypadkach jednostronnych.
Modugno 2021		Kortykosteroidy działające miejscowo: acetonid triamcynolonu, deksametazon i acetonid fluocynolonu. <u>Acetonid triamcynolonu</u> od dawna jest najczęściej stosowanym kortykosteroidem w leczeniu jednostronnego, opornego na leczenie obrzęku plamki w następstwie NZBN. Może być podawanay w postaci zawiesiny do ciała szklistego lub jako wstrzyknięcie okołogałkowe, do dna oczodołu lub do tylnej przestrzeni torebki Tenona. Główną zaletą doszklistkowego ITA jest szybkie dostarczanie wysokiego stężenia silnego środka kortykosteroidowego do tylnego odcinka oka, z natychmiastowym efektem terapeutycznym.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Implanty do ciała szklistego o przedłużonym uwalnianiu W porównaniu do okołogałkowego i doszklistkowego ITA, doszklistkowe implanty kortykosteroidowe mają zaletę stopniowego i przedłużonego uwalniania leku do tylnego odcinka, co skutkuje zmniejszeniem częstości nawrotów i konieczności ponownych wstrzyknięć. Implant deksametazonu Wkładka DEX 0,7 mg jest doszklistkowym, biodegradowalnym implantem, zatwierdzonym do leczenia obrzęku plamki wtórnym do NZBN. Implanty acetonidu fluocynolonu Implanty są dostępne w różnych dawkach: 0,59 mg, 0,18 mg oraz 0,19 mg. Pomimo krótkiego ogólnoustrojowego okresu półtrwania, niebiodegradowalny implant uwalnia steroid w stałym tempie przez okres do 3 lat, co jest znacznie dłuższym okresem działania niż DEX i ITA.
NHS 2021		W pierwszej linii terapii zaleca się stosowanie implantu z deksametazonem do ciała szklistego. Deksametazon jest zalecany w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka u dorosłych, w przypadku: aktywnej choroby (obecny stan zapalny w oku) oraz pogorszenie widzenia z ryzykiem ślepoty. Jeśli odpowiedź na deksametazon nie trwała tak długo, jak oczekiwano lub wymagane było częste podawanie kolejnych implantów, w drugiej linii leczenia zaleca się fluocynolon.
Leclercq 2020		Kortykosteroidy (dożylnie metyloprednizolon i/lub doustny prednizon) stanowią pierwszą linię leczenia. Leczenie systemowe jest wskazane w przypadku zapalenia części tylnej i całej błony naczyniowej, zwłaszcza jeśli zapalenie występuje w obu oczach.
Singh 2020		Sterydy okołogałkowe: deksametazonu Okołogałkowa droga podania sterydów zapewnia wysoką biodostępność i trwałość leku w odcinku tylnym przy jednoczesnym ograniczeniu ogólnoustrojowego rozprzestrzeniania się leku. Sterydy doszklistowe: triamcynolon, Ozurdex® (deksametazon), Retisert® (acetonid fluocynolonu), Iluvien® (acetonid fluocynolonu) Steroidy doszklistkowe omijają barierę krew-siatkówka, co prowadzi do większej biodostępności leku i rzadszego schematu dawkowania. Triamcynolon w dawce 4mg stosowany jest w nieinfekcyjnej postaci ZBN części tylnej oraz w ZBN części pośredniej. Steroidy ogólnoustrojowe prednizolon (doustnie) Terapia systemowa składa się z doustnego i dożylnego sposobu podawania steroidów. Leki podaje się drogą dożylną w przypadkach ciężkiego NZBN, w którym zajęte jest obydwoje oczy. Konieczne jest wykluczenie przyczyn zakaźnych przed rozpoczęciem stosowania steroidów ogólnoustrojowych. Dodatkowo dobrą praktyką jest ocena chorego pod kątem systemowych przeciwwskazań do steroidoterapii przed rozpoczęciem leczenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Terapię doustnym prednizonem lub prednizolonem rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg masy ciała na dobę i stopniowo zmniejsza w miarę ustąpienia stanu zapalnego. Zaleca się, aby dawka podtrzymująca była mniejsza niż 10 mg ekwiwalentu doustnego prednizolonu na dobę.
Rosenbaum 2019		W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie kortykosteroidów układowych w celu kontrolowania stanu zapalnego. Zalecane kortykosteroidy obejmują prednizon i metyloprednizolon. W celu uniknięcia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii układowych możliwe jest zastosowanie terapii miejscowych, takich jak wstrzyknięcie do ciała szklistego (np. acetonid triamcynolonu) lub implanty wewnątrzgałkowe. Inne terapie miejscowe obejmują doszklistkowe implanty (np. acetonid fluocynolonu, deksametazon) i wkładki o przedłużonym uwalnianiu. Badania sugerują, że zastosowanie implantu deksametazonu 700 µg poprawia ostrość widzenia i redukuje zmętnienie ciała szklistego w nieinfekcyjnym ZBN części pośredniej i tylnej.
PTO 2018		Pierwsza linia terapeutyczna – steroidy układowe ⊕ stosowane do uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego w celu wygaszenia stanu zapalnego; ⊕ rodzaj leku, dawkowanie oraz droga podania zależą od lokalizacji i stopnia nasilenia zapalenia oraz stanu chorego; ⊕ przed ich podaniem należy wykluczyć przeciwwskazania, w tym infekcję ogólnoustrojową, rozregulowaną cukrzycę, aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz osteoporozę, a także uwzględnić interakcje z innymi lekami; ⊕ preferowane stosowanie prednizonu lub prednizolonu, ⊕ leczenie rozpoczynamy od dawki 0,5–1,0 mg/kg masy ciała/dobę w pojedynczej porannej dawce, w przypadku tocznia rumieniowatego i zapalenia współczulnego dawki wynoszą 1–2 mg/kg masy ciała/dobę; ⊕ z wysokich dawek należy schodzić stopniowo, powoli zmniejszając dawkę; ⊕ dawka podtrzymująca to około 7,5 mg/dobę, preferowana dawka to około 5,0 mg/dobę; ⊕ w przypadku ciężkich postaci można rozpocząć leczenie od podawania steroidów dożylnie w dawce 500,0 mg – 1,0 g/dobę przez 3 dni, z następczą kontynuacją leczenia steroidami doustnymi. Pierwsza linia leczenia w nieinfekcyjnym zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej obejmuje steroidy w iniekcjach okołogałkowych preparatów depot: metylprednizolon 40,0 mg nie częściej niż co 1 miesiąc, triamcynolon 40,0 mg nie częściej niż co 3 miesiące. Steroidy układowe są lekami drugiego wyboru w nieinfekcyjnym zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej, np. prednizon lub deflazakort, początkowo 1,0 mg/kg masy ciała/dobę, następnie w dawkach podtrzymujących około 18-12 mg/dobę. W leczeniu powikłań zapalenia części pośredniej błony naczyniowej stosuje się iniekcje okołogałkowe steroidów, iniekcje triamcynolonu do komory ciała szklistego, implanty deksametazonu do komory ciała szklistego. W przypadku zapalenia części pośredniej leczenie torbielowatego obrzęku plamki obejmuje iniekcje okołogałkowe steroidów lub iniekcje do ciała szklistego (triamcinolon lub implant z deksametazonem), niesteroidowe krople przeciwzapalne podawane 3 razy dziennie, acetazolamid podawany doustnie (we wczesnym stadium), iniekcje leków oddziałujących na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w przypadku chorych opornych na leczenie doszklistkowe.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
AAO 2017		Uważane za najskuteczniejszą opcję terapeutyczną stosowaną jako I linia leczenia w celu możliwie najszybszego kontrolowania stanu zapalnego. Kortykosteroidy mogą być stosowane m.in. miejscowo lub układowo. Zgodnie z wynikami ostatnich badań przeprowadzonych u chorych z zapaleniem pośredniej i tylnej części błony naczyniowej oraz całej błony naczyniowej zastosowanie kortykosteroidów wpływa na poprawę ostrości widzenia. Agresywna układowa terapia lekami immunosupresyjnymi ograniczająca dawkę kortykosteroidów była dobrze tolerowana. W leczeniu stanu zapalnego stosuje się m.in. prednizon, prednizolon, deksametazon, metylprednizolon czy triamcynolon. W czasie trwania terapii kortykosteroidami u chorych należy kontrolować ciśnienie krwi oraz stężenie cukru we krwi. W celu obniżenia ryzyka osteopenii należy stosować suplementację wapniem i witaminą D. Zalecane jest także utrzymanie prawidłowej masy ciała i aktywności fizycznej. Jeśli doustna terapia kortykosteroidami trwa dłużej niż 2-3 tygodnie, nie powinna ona zostać nagle przerwana. Jeśli uzyskano kontrolę stanu zapalnego, konieczne jest ograniczenie dawki kortykosteroidów. Jeżeli po obniżeniu dawki nastąpi zaostrzenie objawów, należy rozpocząć długoterminowe stosowanie kortykosteroidów lub rozpocząć leczenie stosowane w II linii, w zależności od tego przy jakiej dawce nastąpiło zaostrzenie.
Teper 2021	**Konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące**	W leczeniu chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej opcję terapeutyczną stanowią doszklistkowe środki immunomodulujące takie jak metotreksat czy sirolimus. Leczenie układowe lekami immunosupresyjnymi może skutecznie zmniejszyć obrzęk plamki związany z aktywnym stanem zapalnym.
Modugno 2021		W leczeniu chorych na NZBN zastosowanie znajdują doszklistkowe środki immunomodulujące takie jak metotreksat czy sirolimus. Metotreksat jest, powszechnie podawanym lekiem w chorobach zapalnych z lub bez zajęcia gałki ocznej. Stosowanie MTX (wstrzyknięcie do ciała szklistego) pozwala na zmniejszenie częstości przyjmowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Wyniki badań sugerują, że wstrzyknięcia sirolimus podspojówkowe i do ciała szklistego są zarówno bezpieczne, jak i skuteczne w zmniejszaniu stanu zapalnego oka, a wstrzyknięcie 880 µg sirolimusa co 8 tygodni nie jest lepsze niż wstrzykiwanie dawki 440 µg co 4 tygodnie pod względem kontroli stanu zapalnego i czas trwania działania przeciwzapalnego. Sirolimus jest odpowiedni jako alternatywa leczenia opornych NZBN z obrzękiem plamki lub bez, jednak wymaga wielokrotnych wstrzyknięć ze względu na krótki okres półtrwania. Wyniki badań sugerują, że wstrzyknięcie sirolimusu w dawce 352µg do ciała szklistego lub 1320µg podspojówkowo trzy razy co 2 miesiące u chorych z zapaleniem nieinfekcyjnym części pośredniej, części tylnej i całej błony naczyniowej znacznie redukuje zmętnienie soczewki i pozwala na redukcję dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów.
Leclercq 2020		Konwencjonalne leki immunosupresyjne są zalecane w przypadkach uporczywego lub ciężkiego stanu zapalnego w celu ograniczenia wystąpienia powikłań, w przypadku nawrotu choroby podczas zmniejszania dawki kortykosteroidów lub w przypadkach uzależnienia od kortykosteroidów
Singh 2020		Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem steroidów ogólnoustrojowych przez długi czas sprzyjały stopniowej skłonności do leczenia niekortykosteroidami w leczeniu NZBN. Ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne są często przepisywane chorym, którzy nie reagują odpowiednio na kortykosteroidy, są to: cyklosporyna A, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat i cyklofosfamid.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Rosenbaum 2019		W przypadku gdy leczenie kortykosteroidami wymaga stosowania wysokich dawek, zaleca się rozpoczęcie terapii immunosupresyjnej. Leki immunosupresyjne są zalecana jako metoda redukująca dawki kortykosteroidów, gdy zapalenie nie może być kontrolowane za pomocą doustnego kortykosteroidu w dawce ≤7,5 do 10 mg/d w czasie 3 miesięcy. Do stosowanych leków immunosupresyjnych należą antymetabolity (azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu), inhibitory limfocytów T (cyklosporyna, takrolimus) i środki alkilujące (cyklofosfamid, chlorambucyl). W celu uniknięcia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii układowych możliwe jest zastosowanie terapii miejscowych, takich jak lokalnie wstrzyknięty lek immunosupresyjny podawany do ciała szklistego lub podspojówkowo, który blokuje aktywację i proliferację komórek T (np. sirolimus).
FOCUS 2018		Niekortykosteroidowa ogólnoustrojowa terapia immunomodulacyjna (NCSIT ang. *noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy*) może być wprowadzona w leczeniu NZBN w celu kontrolowania przetrwałego lub ciężkiego stanu zapalnego lub zapobiegania powikłaniom strukturalnym oka, które stanowią ryzyko dla funkcji wzroku. Wskazaniami do wprowadzenia NCSIT są również przeciwwskazania lub nietolerancja innych terapii lub konieczność uzyskania efektu ograniczania kortykosteroidów w celu utrzymania remisji choroby. (poziom dowodów [EL] 4, rekomendacja klasy C) Przed rozpoczęciem NCSIT w leczeniu NZBN należy zebrać historyczne, laboratoryjne i klinicznie istotne dane dotyczące obrazowania. Dane te służą do oceny podstawowych funkcji życiowych układu narządów oraz do badania aktywnych lub utajonych chorób zakaźnych. (poziom dowodów (EL 4), rekomendacja klasy C) Potwierdzenie dla badań przed leczeniem u chorych z NZBN można uzyskać dzięki doświadczeniu z chorobami niebędącymi chorobami błony naczyniowej oka, które są leczone za pomocą NCSIT. (poziom dowodów (EL 4), rekomendacja klasy C) Eskalację dawki NCSIT do maksymalnej tolerowanej dawki terapeutycznej można rozważyć przed wprowadzeniem alternatywnego leku (w tym wprowadzeniem leku biologicznego) lub innego podejścia w leczeniu NZBN. (poziom dowodów (EL 2A), rekomendacja klasy B) Jeśli początkowo stosowany NCSIT nie zapewnia wystarczającej kontroli choroby, chorzy z NZBN mogą otrzymywać alternatywny lub dodatkowy lek. (poziom dowodów EL 1B, rekomendacja klasy A) Wybór terapii dla chorych z NZBN opornym na leczenie NCSIT musi być zindywidualizowany na podstawie wielu czynników, w tym historii choroby, przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka, innych współistniejących chorób układowych lub ich kombinacji (poziom dowodów (EL 4), rekomendacja klasy C) Optymalizacja dawkowania niekortykosteroidowego środka ogólnoustrojowego często jest pierwszą opcją przed wprowadzeniem nowego leku lub nowego podejścia do leczenia. Zwiększenie dawki może podnieść skuteczność leczenia i można je zastosować u indywidualnego chorego, zwłaszcza biorąc pod uwagę zmienność wchłaniania i metabolizmu. Chorzy mogą zostać przeniesieni do grupy stosującej alternatywny lek, jeśli początkowy NCSIT nie działa lub istnieją inne powody do przerwania leczenia (np. od mykofenolanu do metotreksatu lub odwrotnie). (poziom dowodów EL 1B) Opublikowane dane potwierdzające korzyści wynikające z dodania kolejnego leku są ograniczone. W przypadku takiego rozwiązania należy wziąć pod uwagę konsekwencje związane z bezpieczeństwem i kosztem terapii.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Decyzja o wycofaniu stosowania NCSIT u chorych z NZBN powinna być zindywidualizowana w oparciu o: preferencje chorego, tolerancję i ryzyko wynikające z obecnego leczenia, czas trwania kontroli choroby i właściwą przyczynę zapalenia błony naczyniowej oka. (poziom dowodów EL 4, rekomendacja klasy C) Jako najczęstszą przyczynę przerwania leczenia wymienia się niewystarczającą odpowiedź kliniczną, a następuje nieskuteczność (nie odnotowano klinicznego wpływu leku) oraz działania niepożądane. (poziom dowodów EL 2A) Koszt terapii oraz chęć posiadania potomstwa również są brane pod uwagę, przy podejmowaniu decyzji o zaprzestaniu leczenia. Chociaż dowody dotyczące trwałej remisji po odstawieniu leków biologicznych są ograniczone, istnieją pewne dane potwierdzające u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz jeszcze bardziej ograniczone dane dotyczące choroby Behçeta. (poziom dowodów EL 3A) Decyzja o zaprzestaniu leczenia systemowego musi być zindywidualizowana w oparciu o wspólnie podejmowane decyzje, które uwzględniają takie czynniki, jak: preferencje chorego i lekarza, tolerancja i ryzyko wynikające z aktualnego leczenia, nasilenie choroby i właściwa przyczyna zapalenia błony naczyniowej oka. (poziom dowodów EL 4) Skuteczne niekortykosteroidowe, niebiologiczne terapie immunomodulujące w leczeniu NZBN obejmują mykofenolan mofetylu, takrolimus, cyklosporynę, azatioprynę oraz metotreksat. (poziom dowodów EL 2B, rekomendacja klasy B) Istnieją ograniczone dowody na korzyść z terapii miejscowych, takich jak sirolimus do ciała szklistego i metotreksat, jako alternatywnej strategii leczenia w NZBN. Nie ma jednak danych porównujących wyniki tych terapii miejscowych z ogólnoustrojową terapią niekortykosteroidową (ogólna rekomendacja klasy C dla syrolimusu i metotreksatu). Syrolimus podawany do ciała szklistego może być umiarkowanie skuteczny w zmniejszaniu stanu zapalnego i wiąże się z niskim ryzykiem zdarzeń niepożądanych (AE) u chorych z aktywnym NZBN. Dowody na kontrolę stanu zapalnego, efekt oszczędzania steroidów i poprawę ostrości widzenia u większości chorych potwierdzają rekomendacje klasy B dla mykofenolanu mofetylu w NZBN. Dowody na inne preparaty mykofenolan są niewystarczające (EL 4) i wspierają rekomendacje klasy C. Ogólnie rzecz biorąc, preparaty mykofenolanowe były ogólnie dobrze tolerowane, z niskimi wskaźnikami przerwania leczenia wynikającymi z zdarzeń niepożądanych. Preparaty mykofenolanowe wykazały również umiarkowaną skuteczność samodzielnie i w połączeniu z cyklosporyną w kontroli chorioretinopatii ptasiej. Rekomendacje klasy C dotyczące stosowania pochodnych mykofenolanu (w monoterapii lub z cyklosporyną) odzwierciedlają dane naukowe niskiego poziomu dotyczące tego połączenia leków. Mykofenolan mofetylu oceniano również w ostrej chorobie Vogta-Koyanagi-Harady (VKH) oraz w badaniu porównawczym (w porównaniu z metotreksatem) u chorych z ostrą lub przewlekłą chorobą VKH w połączeniu z dużymi dawkami doustnych kortykosteroidów. Badania te potwierdzają zastosowanie mykofenolanu mofetylu i metotreksatu do kontroli stanu zapalnego i utrzymania ostrości widzenia, bez dowodów na wyższość jednego leku nad drugim (rekomendacja klasy C). Istnieją dowody potwierdzające skuteczność inhibitorów kalcyneuryny, takrolimusu i cyklosporyny (EL 2B) w kontrolowaniu stanu zapalnego w NZBN, jak również poprawę ostrości widzenia, potwierdzając rekomendacje klasy B. Podobne efekty zaobserwowano w poprawie ostrości widzenia po zastosowaniu takrolimusu i cyklosporyny. Jednak takrolimus może być nieco lepiej tolerowany w porównaniu z cyklosporyną (6% w porównaniu z 37% chorych zgłosiło AE), a utraty chorych z badania były mniejsze.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		Azatiopryna jako pojedynczy lek wraz z kortykosteroidami wykazała kontrolę stanu zapalnego i działanie ograniczające stosowanie kortykosteroidów u chorych z zapaleniem błony naczyniowej pośredniego i tylnego oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. Brakuje jednak dowodów na poprawę wyników wizualnych. W jednym badaniu około 17% chorych przerwało terapię z powodu nieskuteczności, a 24% przerwało terapię z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszego roku, chociaż w drugim badaniu nie odnotowano przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, wykazując umiarkowaną skuteczność azatiopryny w NZBN (rekomendacja klasy B). Azatiopryna wykazała umiarkowaną skuteczność w kontrolowaniu stanu zapalnego i znaczące działanie ograniczające stosowanie steroidów u chorych z ciężkim zapaleniem błony naczyniowej oka wtórnym do choroby Behçeta. Terapia była dobrze tolerowana, tylko 2% chorych przerwało terapię. Azatiopryna była również oceniana u chorych z ostrą i przewlekłą chorobą VKH (wraz z wysokimi dawkami steroidów w ostrej fazie) i wykazała kontrolę stanu zapalnego (85,5% w ostrej i przewlekłej VKH). Jednak to pojedyncze badanie na małej grupie chorych stanowi dowód niskiego poziomu (EL 4). Dowody z 2 badań wykazują skuteczność metotreksatu w kontroli stanu zapalnego, zdolności do oszczędzania steroidów oraz utrzymywania i poprawy ostrości widzenia u chorych z NZBN i potwierdzają rekomendacje klasy B dla metotreksatu w NZBN. Badania porównawcze antymetabolitów (mykofenolanu mofetylu, azatiopryny i metotreksatu) wskazują na umiarkowane poparcie skuteczności metotreksatu i mykofenolanu mofetylu w działaniu ograniczającym stosowanie steroidów kontroli NZBN (ogólne rekomendacje klasy C), bez istotnych różnic między tymi lekami. Odnotowano, że częstość działań niepożądanych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i przerwania leczenia była wyższa w przypadku azatiopryny w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i metotreksatem.
PTO 2018		Leczenie immunosupresyjne: ⊕ stosowane u chorych wymagających leczenia steroidami w dawce wyższej niż 5,0–7,5 mg/dobę w celu ustabilizowania stanu zapalnego; ⊕ pomagają osiągnąć stabilizację stanu zapalnego przy zastosowaniu małych dawek steroidów; ⊕ zmniejszają ryzyko nawrotów zapalenia; ⊕ wybór leku jest indywidualny; ⊕ przed włączeniem terapii immunosupresyjnej konieczne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, tj. morfologii z rozmazem, określenia stężeń kreatyniny, mocznika, AlAT[10]/AspAT[11], gamma-glutamylotranspeptyday oraz bilirubiny całkowitej, a także badania ogólnego moczu (opcjonalnie). ⊕ leki immunosupresyjne mają wiele potencjalnych działań niepożądanych (nefrotoksyczność, mielotoksyczność, hepatotoksyczność i zwiększone ryzyko zakażeń). W trakcie terapii należy regularnie kontrolować chorego.

[10] aminotransferaza alaninowa
[11] aminotransferaza asparaginianowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		⊕ efekt terapeutyczny zastosowanego leku immunosupresyjnego jest osiągany dopiero po kilku tygodniach. ⊕ o braku działania leku immunosupresyjnego można zacząć mówić po 3–6 miesiącach jego stosowania. ⊕ w przypadku braku efektu działania leku immunosupresyjnego należy go zmienić na inny. ⊕ jeśli dany lek immunosupresyjny wykazuje zbyt słabe działanie przeciwzapalne, można rozważyć dołączenie drugiego leku immunosupresyjnego lub dodanie leku biologicznego albo zamianę tej terapii na terapię biologiczną; W przypadkach wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań grożących nieodwracalną utratą widzenia należy rozważyć zastosowanie terapii biologicznej w drugiej linii terapeutycznej po wykazaniu niepowodzenia steroidoterapii. W poszczególnych przypadkach może ona stanowić drugą linię leczenia (np. w przypadku choroby Behçeta takie zastosowanie znajdują adalimumab i infliksymab). Do najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych i immunomodulujących należą: ⊕ metotreksat w dawce 7,5–25,0 mg/tydzień, ⊕ mykofenolan mofetylu w dawce 1,0–2,0 g/dobę, ⊕ cyklosporyna A w dawce 2,0–5,0 mg/kg masy ciała/dobę; ⊕ takrolimus w dawce 0,05–0,3 mg/kg masy ciała/dobę. Obecnie odchodzi się od stosowania cyklofosfamidu i chlorambucilu w terapii NZBN z uwagi na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych
AAO 2017		Należy je zastosować w przypadku: ⊕ choroby przewlekłej, która nie jest kontrolowana przy pomocy kortykosteroidów podawanych w bezpiecznej dawce (obecnie według lekarzy zajmujących się chorobami kości nie istnieje bezpieczna dawka kortykosterydów układowych, która może być podawana przewlekle); ⊕ ostrego stanu zapalnego lub choroby o ograniczonym czasie trwania, w przypadku niepowodzenia kortykosteroidoterapii; ⊕ u chorych, którzy nie tolerują dawek kortykosteroidów stosowanych w ramach leczenia początkowego, w celu kontroli stanu zapalnego. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę występowanie chorób współistniejących. Wskazaniem do wczesnego rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego są m.in.: zagrażająca uszkodzeniem wzroku choroba Behçeta w części tylnej błony naczyniowej, współczulne zapalenie oka, martwicze zapalenie twardówki z towarzyszącą chorobą układową, retinochoroidopatia typu birdshot czy zespół Vogta-Koyanagiego-Harady. U chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej stosuje się: ⊕ metotreksat (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); ⊕ azatioprynę (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Może być skuteczną opcją terapeutyczną szczególnie w przypadku chorych, u których występuje zapalenie pośredniej części błony naczyniowej);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		⊕ mykofenolan mofetylu/ kwas mykofenolowy (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); ⊕ cyklosporyna (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Stosuje się ją często w skojarzeniu z układowymi kortykosteroidami u chorych potrzebujących szybkiej kontroli stanu zapalnego); ⊕ takrolimus; ⊕ cyklofosfamid (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Może być stosowany jako I linia leczenia w przypadku martwiczego zapalenia twardówki lub ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń); ⊕ chlorambucyl (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Może powodować długotrwałą remisję u chorych zagrożonych utratą wzroku m.in. z zespołem Behçeta).
Teper 2021	**Leki biologiczne**	W leczeniu zapalenia błony naczyniowej z obrzękiem plamki można rozważyć stosowanie interferonów: interferon alfa 2a lub interferon alfa 2b (interferony stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym) miejscowo lub układowo. Brak dowodów potwierdzających lub zaprzeczających skuteczność leków anty-TNF w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu ZBN. Na podstawie niektórych doniesień wydaje się, że przynajmniej w niektórych grupach chorych inhibitory TNF-alfa podawane podskórne mogą być skuteczne w leczeniu obrzęku plamki, gdy są stosowane w standardowych dawkach.
Modugno 2021		Monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu są szeroko stosowane w leczeniu ogólnoustrojowych chorób zapalnych obejmujących oko.
NHS 2021		Adalimumab jest zalecany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroidy, w przypadku: aktywnej choroby (obecny stan zapalny w oku), niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leki immunosupresyjne, choroby układowej lub zapalenie błony naczyniowej w obu oczach (lub w jednym oku, jeśli w przypadku drugiego oka stwierdzono niską ostrość widzenia), pogorszenia widzenia z wysokim ryzykiem ślepoty (na przykład ryzyko ślepoty podobne do obserwowanego u osób z obrzękiem plamki żółtej). W schemacie terapeutycznym wytyczne wskazują, że adalimumab
Leclercq 2020		Leki biologiczne zalecane w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji konwencjonalnych leków immunosupresyjnych w ZBN z wyłączeniem ZBN odcinka przedniego. Zdecydowanie najszerzej stosowane są adalimumab i infliksymab. W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta lub w przypadku ryzyka ciężkich nawrotów, jako leczenie pierwszego rzutu można zalecić odpowiednio infliksymab i adalimumab. Badania sugerują, że infliksymab u chorych z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej prowadzi po 3 miesiącach leczenia do remisji choroby. Trwają badania nad leczeniem chorych z zapaleniem części tylnej i całej błony naczyniowej ustekinumabem.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Singh 2020		Leki biologiczne są często przepisywane poza wskazaniem chorym z ZBN w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Adalimumab jest zalecany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia części tylnej błony naczyniowej oraz w leczeniu zapalenia części pośredniej i całej błony naczyniowej. Badania sugerują, że infliksymab redukuje częstość powikłań i nawrotów, odpowiada za kontrolę stanu zapalnego. Dodatkowo w badaniach wykazano, że terapia infliksymabem pozwala na redukcję dawki kortykosteroidów i zwiększa supresję obrzęku plamki w porównaniu z adalimumabem u chorych z ZBN części pośredniej, całej błony i nieinfekcyjnym zapaleniem części tylnej błony naczyniowej.
Karkhur 2019		W leczeniu NZBN wśród inhibitorów IL-6 wyróżna się tokilizumab oraz sarilumab, U chorych z NZBN, którzy nie zareagowali na kilka innych terapii, zgłoszono pomyślne stosowanie tocilizumabu z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Sarilumab jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i jest w trakcie badań klinicznych w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka.
Rosenbum 2019		Leki biologiczne zalecane w trzeciej linii terapii obejmują inhibitory TNF-alfa, głównie adalimumab. Inne terapie biologiczne obejmują infliksymab, tocilizumab, sarilumab, sekukinumab. Adalimumab jest zalecany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej.
Thomas 2019		Adalimumab i infliksymab są uważane za leki drugiego rzutu w większości postaci niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (NZBN), ale mogą być uważane za leki pierwszego rzutu w zapaleniu błony naczyniowej związanym z chorobą Behceta i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Rytuksymab ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu zapalenia twardówki, pemfigoidu bliznowaciejącego oka, zapalenia oczodołu i wielu form NZBN. Terapia tocilizumabem i interferonem wydaje się być szczególnie skuteczna w leczeniu opornego na leczenie obrzęku plamki błony naczyniowej oka.
FOCUS 2018		Terapię biologiczną na ogół rozważa się u chorych, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana standardowymi lekami (kortykosteroidami i NCSIT) (poziom dowodów EL 4, rekomendacja klasy C) Zalecane jest stosowanie adalimumabu w leczeniu NZBN (poziom dowodów EL 1B, rekomendacja klasy A) Zalecane jest stosowanie infliksymabu w leczeniu NZBN (poziom dowodów EL 2B, rekomendacja klasy B/C) Nie ma dowodów na poparcie stosowania etanerceptu w NZBN (poziom dowodów EL 2B, rekomendacja klasy B) Stosowanie podskórnego sekukinumabu w nieprzednim NZBN nie jest zalecane (poziom dowodów EL 2B, rekomendacja klasy B) Zalecaa się stosowanie interferonu alfa-2a w nieprzednim NZBN (EL 2B). Istnieją ograniczone dowody na poparcie stosowania pegylowanego interferonu alfa w nieprzednim NZBN u chorych z chorobą Behçeta (EL 2B). Interferon beta wykazał skuteczność w leczeniu *pars planitis* w małym pilotażowym randomizowanym, kontrolowanym badaniu (RCT) (poziom dowodów EL 2B, rekomendacja klasy B)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		U dorosłych NZBN (w tym związanych z chorobą Behçeta) lub innych jednostek zapalenia błony naczyniowej oka interferon alfa-2a podawany podskórnie bez jednoczesnego stosowania steroidów był skuteczny w kontrolowaniu NZBN (rekomendacja klasy B). Istnieją bardzo ograniczone dowody na poparcie stosowania pegylowanego interferonu alfa w NZBN (EL 2B). W jednym randomizowanym badaniu nie było różnicy w częstości nawrotów w porównaniu z placebo. Wystąpił jednak znaczący efekt oszczędzania steroidów lub leków immunosupresyjnych.

PTO 2018		Stanowią najnowszą opcję terapeutyczną w leczeniu NZBN i mogą być stosowane razem z konwencjonalną terapią. Pozwalają ustabilizować stan zapalny przy zastosowaniu mniejszych dawek steroidów, leków immunosupresyjnych/immunomodulujących. Należą do nich:
		• monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu (ang. *anty-tumor necrosis factor– anty-TNF*):
		  ◦ adalimumab (Humira®) – jedyny preparat zarejestrowany do leczenia: nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej u chorych dorosłych oraz zapalenia części przedniej błony naczyniowej towarzyszącego MIZS u dzieci (do 18. roku życia);
		  ◦ infliksymab;
		  ◦ golimumab;
		  ◦ certolizumab pegol.
		• interferony;
		• leki skierowane przeciwko powierzchownym antygenom limfocytów: rytuksymab (CD-20);
		• inne leki antycytokinowe: anakinra (IL-1), daclizumab (IL-2R), tocilizumab (IL-6R), sekukinumab (IL-17), gevokizumab (IL-1 β).
		U chorych z ciężkimi przypadkami zapalenia części pośredniej i tylnej błony naczyniowej, opornych na leczenie konwencjonalne, wymagających przewlekłej terapii steroidami w dawkach powyżej >10,0 mg na dobę należy rozważyć terapię biologiczną (adalimumab, infliksymab, daclizumab).

AAO 2017		Należy je zastosować w przypadku: • choroby przewlekłej, która nie jest kontrolowana przy pomocy kortykosteroidów podawanych w bezpiecznej dawce (obecnie według lekarzy zajmujących się chorobami kości nie istnieje bezpieczna dawka kortykosterydów układowych, która może być podawana przewlekle); • ostrego stanu zapalnego lub choroby o ograniczonym czasie trwania, w przypadku niepowodzenia kortykosteroidoterapii; • u chorych, którzy nie tolerują dawek kortykosteroidów stosowanych w ramach leczenia początkowego, w celu kontroli stanu zapalnego. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy wziąć pod uwagę występowanie chorób współistniejących. Wskazaniem do wczesnego rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego są m.in.: zagrażająca uszkodzeniem wzroku choroba Behçeta w części tylnej błony naczyniowej, współczulne zapalenie oka, martwicze zapalenie twardówki z towarzyszącą chorobą układową, retinochoroidopatia typu birdshot czy zespół Vogta-Koyanagiego-Harady. U chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej stosuje się:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		• **infliksymab** (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Może być stosowany m.in. w przypadku występowania chorób układowych np. choroby Crohna oraz w przypadku zespołu Behçeta); • **adalimumab** (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. Może być stosowany m.in. w przypadku występowania chorób układowych np. choroby Crohna oraz w przypadku zespołu Behçeta); • **rytuksymab** (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów); • **interferon alfa-2a** (wskazanie: brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy, nawrót choroby w czasie obniżania dawki steroidów oraz niewystarczająca odpowiedź na inne leki ograniczające stosowanie steroidów).
Teper 2021	**Leki anty-VEGF**	W przypadku chorych ze złą tolerancją na leczenie steroidami lub chorych z sochewką fakijną leczeniem z wyboru mogą być inhibitory VEGF. Inhibitory VEGF nie mają tak długiego czasu działania jak leki steroidowe. Obecnie bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept stosuje się w innych wskazaniach, ale warto zauważyć, że leki anty-VEGF – zwłaszcza brolucizumab – mogą wywoływać stany zapalne, w tym okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki.
Modugno 2021		Alternatywne lub uzupełniające leczenia opornego obrzęku plamki żółtej błony naczyniowej oka. W porównaniu do kortykosteroidów podawanych do ciała szklistego, leki anty-VEGF wiążą się ze znacznie niższym ryzykiem rozwoju zaćmy i podwyższenia ciśnienia śródgałkowego, chociaż charakteryzują się ograniczonym działaniem przeciwzapalnym i krótkim okresem półtrwania, co wymaga comiesięcznych wstrzyknięć.
PTO 2018		W leczeniu powikłań zapalenia części pośredniej błony naczyniowej w przypadkach opornych na leczenie doszklistkowe podaje się iniekcje leków anty-VEGF.
Teper 2021	**Niesteroidowe leki przeciwzapalne**	W leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka ze stwierdzonym obrzękiem plamki można rozważyć stosowanie miejscowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jednak ich skuteczność w przypadku obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka nie została jednoznacznie udowodniona. Publikacje naukowe wskazują bromfenak i nepafenak dla tego wskazania.
PTO 2018		W leczeniu zapalenia części pośredniej błony naczyniowej w pierwszej linii oraz w leczeniu powikłań tego zapalenia stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne w kropach podawane 3 razy dziennie.
AAO 2017	**Terapia wielolekowa**	Jeśli zastosowanie I lub II linii leczenia jest nieskuteczne w kontrolowaniu stanu zapalnego, należy wprowadzić III linię leczenia. U chorych można zastosować terapię wielolekową składającą się z kilku leków z różnych klas.
FOCUS 2018		Terapia systemowa kortykosteroidami, immunomodulatorami i lekami biologicznymi skutkuje poprawą widzenia, kontolą stanu zapalnego i redukuje obrzęk plamki u chorych z zapaleniem części tylnej i części pośredniej błony naczyniowej, a także z zapaleniem całej bony naczyniowej.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Teper 2021	**Leczenie chirurgiczne**	Leczenie chirurgiczne obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej pozostaje w większości przypadków terapią trzeciej linii ze względu na znaczne ryzyko powikłań. Należy jednak rozważyć wykonanie witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego (*pars plana*) u chorych, u których akumulacja cytokin zapalnych w ciele szklistym odgrywa dominującą rolę.
FOCUS 2018		Gdy leczenie NCSIT jest nieskuteczne za opcję podstawową należy uznać leczenie niemedyczne lub chirurgiczne (poziom dowodów EL 4)
FOCUS 2018	**Ogólne zalecenia**	Wskaźniki ciężkiego stanu zapalnego obejmują upośledzenie funkcji widzenia, chorobę obustronną, zmętnienie ciała szklistego, chorobę nerwu plamkowego lub nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń siatkówki, obrzęk plamki, odwarstwienie wysiękowe lub powikłania strukturalne oka, które zagrażają funkcji wzroku. Chorobę nawracającą lub przewlekłą można uznać za chorobę poważną. Powiązana choroba ogólnoustrojowa również może wpływać na podejście do leczenia (poziom dowodów (EL 4), rekomendacja klasy C) Istnieje znaczna niejednorodność w odniesieniu do kryteriów stosowanych do oceny aktywności choroby w NZBN, ale pogorszenie (lub brak odpowiedzi) w pomiarach funkcji wzrokowej, komórek komory przedniej, zaczerwienienia komory przedniej, zmętnienia ciała szklistego, zmian naczyniówkowo-siatkówkowych, zmian naczyniowych siatkówki lub plamki lub zajęcie nerwu wzrokowego jest jednym z parametrów, które mogą mieć wpływ na decyzje o dostosowaniu terapii (poziom dowodów (EL 4), rekomendacja klasy B/C) Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, infekcje i zespoły maskarady muszą być brane pod uwagę u każdego chorego z NZBN przed rozważeniem zmiany terapii (poziom dowodów (EL 3a), rekomendacja klasy B) Zrozumienie przez chorych procesu chorobowego oczu często jest niepełne, co może wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Chociaż brakuje informacji na temat czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń przez chorego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka, należy to wziąć pod uwagę w przypadku każdego chorego, u którego nie udaje się uzyskać poprawy po ogólnoustrojowym leczeniu nie kortykosteroidami (poziom dowodów EL 3A) Ostateczny wybór terapii musi być zindywidualizowany na podstawie wielu czynników, takich jak historia choroby chorego (np. zapalenia wątroby w wywiadzie), podstawowa przyczyna zapalenia błony naczyniowej oka, preferencje chorego, koszt i wygoda stosowania terapii (poziom dowodów EL 4) Wspólne podejmowanie decyzji jest odpowiednią strategią w opiece nad chorymi z NZBN. Dyskusje dotyczące wyboru terapii powinny być dostosowane do potrzeb i oczekiwań poszczególnych chorych oraz pracowników ochrony zdrowia (poziom dowodów EL 4, rekomendacja klasy C) Komunikacja między pracownikami ochrony zdrowia sprzyja optymalnej diagnozie i terapii (poziom dowodów EL 4, rekomendacja klasy C)

dowody wysokiej jakości – mało prawdopodobne, by dalsze badania zmieniły przewidywany efekt leczenia; dowody umiarkowanej jakości – istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przewidywany efekt leczenia i mogą go zmienić; dowody niewystarczającej jakości – bardzo prawdopodobne, że dalsze badania mogą mieć znaczny wpływ na przewidywany efekt leczenia i mogą go zmienić, gdyż przewidywany wpływ leczenia

jest związany z dużą niepewnością; silna rekomendacja – gdy istnieje pewność, że korzystny wpływ interwencji przewyższa (lub nie) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; rekomendacja uznaniowa – gdy stosunek korzyści do ryzyka jest mniej pewny, ponieważ dostępne dowody są niskiej jakości lub dowody wskazują, że korzyści z leczenia są porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych

3.7.1.1. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce na podstawie *Obwieszczenia MZ z 21 października 2021 r w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 listopada 2021 r.*

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* obecnie w Polsce opcje terapeutyczne finansowane w ramach środków publicznych we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oka obejmują:

- **acetonid triamcynolonu**, który może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JPG) – grupy JGP B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. oraz B84 Małe zabiegi witreoretinalne (kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszklistkowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszklistkowa sterydów). Lek zawierający substancję czynną triamcynolon w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego;
- **adalimumab**, który jest dostępny bezpłatnie w ramach *Programu Lekowego B.105: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)”.* Produkt leczniczy Idacio® (adalimumab w postaci roztworu do wstrzykiwań) jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u chorych u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe;
- **cyklosporynę**, która jest finansowana w ramach Wykazu A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności – ryczałt). Produkt leczniczy Cyclaid® jest wskazany w leczeniu zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane;
- **prednizon** – finansowany w ramach Wykazu A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności – ryczałt). Prednizon w leczeniu układowym wskazany jest m.in. w leczeniu chorób oka np. w rozlanym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, a także w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL;

- **prednizolon** – finansowany w ramach Wykazu A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności – ryczałt). Prednizolon w leczeniu układowym wskazany jest m.in. w leczeniu chorób oka np. w rozlanym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka.
- **metyloprednizolon** – finansowany w ramach Wykazu A we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności – ryczałt). Metyloprednizolon w leczeniu układowym wskazany jest m.in. w leczeniu chorób oka np. w rozlanym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka;
- **metotreksat** – finansowany w ramach Wykazu A m.in. we wskazaniu pozarejestracyjnym - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
- **leki anty-VEGF** – finansowane w ramach JPG: ICD-9: B:84. Małe zabiegi witreoretinalne; umożliwia podanie preparatów anty-VEGF w ramach procedury 99.293: Wstrzyknięcie rekombinowanych białek (bez ograniczania do konkretnego rozpoznania, z zastrzeżeniem jednak, że nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszklistkowych u chorych zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego), lub 14.762: Iniekcja doszklistkowa rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhmAb-VEGF);
- **zabiegi chirurgiczne** – witrektomia, fotokoagulacja, krioterapia – stosowane m.in. w przypadku chorych z zapaleniem pośredniej części błony naczyniowej oraz chorych z obrzękiem plamki jako III linia leczenia (po leczeniu immunosupresyjnym i biologicznym).

Poniższa tabela zawiera zestawienie dostępnych w Polsce leków zalecanych u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Tabela 9.
Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Kortykosteroidy		
Deksametazon – implant do ciała szklistego (Ozurdex ®)	**Leczenie zapalenia tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.** Ponadto wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu oraz dorosłych z: obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0). Poziom odpłatności: bezpłatny.
Trimancynolon (np. Polcortolon®,	Polcortolon® wskazany w leczeniu układowym m.in. chorób oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyniówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); półpasiec oczny; alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki. Ponadto wskazany do stosowania w leczeniu m.in. chorób reumatycznych, skóry i błon śluzowych, nowotworowych i in.	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 30%.

[12] Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. [Obwieszczenie MZ] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ [Zarządzenie leczenie szpitalne]

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Acetonid trimancynolonu (np. Kenalog®)	Produkt leczniczy Kenalog® jest wskazany: ⊕ dostawowo, w łagodzenia bólu stawów, obrzęków i sztywności związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów, z czynnikiem zapalnym, a także we wskazaniu zapalenie kaletki, zapalenie nadkłykcia i zapalenie pochewki ścięgna; ⊕ domięśniowo, tam, gdzie wymagane jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami: ◦ stany alergiczne: astma oskrzelowa; ◦ zaburzenia endokrynologiczne, m.in. pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy; ◦ zaburzenia kolagenowe, m.in. podczas zaostrzenia leczenia podtrzymującego wybranych przypadków tocznia rumieniowatego układowego lub ostrego reumatycznego zapalenia serca; ◦ choroby dermatologiczne m.in. pęcherzyca, ciężkie zapalenie skóry i zespół Stevensa Johnsona; ◦ zaburzenia reumatyczne, żołądkowo-jelitowe lub oddechowe – jako terapia wspomagająca, krótkotrwała; ◦ zaburzenia hematologiczne, m.in. nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; ◦ choroby nowotworowe m.in. paliatywne leczenie białaczki i chłoniaków; ◦ choroby nerek, takie jak ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy minimalnej zmiany lub toczniowe zapalenie nerek.	Acetonid triamcynolonu może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów – grupy JGP: ⊕ B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.; ⊕ B84 Małe zabiegi witreoretinalne. Kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszklistkowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszklistkowa sterydów. **Acetonid triamcynolonu w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego.** **Acetonid triamcynolonu stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*).**
Acetonid fluocynolonu (np. Iluvien®)	Implant do ciałka szklistego w aplikatorze. Wskazany do leczenia zaburzeń widzenia związanych z przewlekłym cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej, uznanym za niewystarczająco reagujący na dostępne terapie. Wskazany do zapobiegania nawrotom choroby w przebiegu nawracającego niezakaźnego zapalenia obejmującego tylny odcinek błony naczyniowej oka.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Prednizon (np. Encorton®)	Wskazany w leczeniu układowym m.in. chorób oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyniówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki. Ponadto wskazany do stosowania w leczeniu m.in. chorób reumatycznych, skóry i błon śluzowych, nowotworowych i in.	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania pozarejestracyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach Wykazu A: we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.
Prednizolon (np. Encortolon®)	Wskazany w leczeniu układowym m.in. chorób oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyniówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki. Ponadto wskazany do stosowania w leczeniu m.in. chorób reumatycznych, skóry i błon śluzowych, nowotworowych i in.	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazanie pozarejestracyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia. Poziom odpłatności: ryczałt.
Metyloprednizolon (np. Medrol®)	Wskazany w leczeniu układowym m.in. chorób oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyniówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyniówki; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie błony naczyniowej; zapalenie w obrębie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki; alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki, półpasiec oczny. Ponadto wskazany do stosowania w leczeniu m.in. chorób reumatycznych, skóry i błon śluzowych, nowotworowych i in.	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące		
Metotreksat (np. Methofill)	Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (*psoriasis vulgaris*), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczyca stawowa); choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów; skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.	Finansowanie w ramach: Wykazu C (Załącznik C 41). Poziom odpłatności: bezpłatny. Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania pozarejestracyjne: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach Wykazu A: nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. Finansowanie w ramach: Wykazu D. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Mykofenolan mofetylu (np. Mycofit®)	Stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczepów nerki, serca lub wątroby.	Finansowanie w ramach Wykazu A: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku. Wskazania pozarejestracyjne: steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatiatoczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatiazapalna; miopatiazapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatiaIgA; choroby autoimmunizacyjne u chorych z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego. Poziom odpłatności: ryczałt.
Sulfasalazyna (np. Salazopyrin EN®)	Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby zapalne jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 30%. Finansowanie w ramach Wykazu A: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wskazania pozarejestracyjne: choroby immunizacyjne inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Cyklosporyna (np. Cyclaid®)	**Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.** Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miąższowych. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych. Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Zespół nerczycowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, Wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Poziom odpłatności: ryczałt.
Leflunomid (np. Arava®)	Wskazany jest w leczeniu u dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby oraz chorych z aktywną postacią artropatii łuszczycowej	Finansowanie w ramach Wykazu A: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów. Wskazanie pozarejestracyjne: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu. Poziom odpłatności: ryczałt.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Aziatopryna (np. Azathioprine VIS®)	Wskazany w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby oraz po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba.	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania pozarejestracyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL -z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach Wykazu A: nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu
Takrolimus (np. Advagraf®)	Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych chorych.	Finansowanie w ramach Wykazu A: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku Wskazania pozarejestracyjne: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Poziom odpłatności: ryczałt.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym białaczki (ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa); chłoniaków złośliwych (ziarnica złośliwa – choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi); złośliwych guzów litych z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera). Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).	Finansowanie w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,. wskazanie pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna naleczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna naleczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL -z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach Wykazu A: nowotwory złośliwe,. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. Finansowanie w ramach Wykazu C (załącznik C.13). Poziom odpłatności: bezpłatny.
Chlorambucyl (np. Leukeran®)	Leczenie choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej), niektórych postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych, przewlekłe białaczki limfatyczne, makroglobulinemii Waldenströma.	Finansowany w ramach Wykazu A: nowotwory złośliwe. Wskazanie pozarejestracyjne: amyloidoza. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. Finansowanie w ramach Wykazu C (załącznik C.8). Poziom odpłatności: bezpłatny.
Syrolimus (np. Rapamune®)	Wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Wskazany do stosowania w leczeniu sporadycznej limfangioleiomiomatozy z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc.	Finansowany w ramach Wykazu A: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku. Wskazanie pozarejestracyjne: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; zespół gumiastych zmian barwnikowych; angiomatoza; Zespół Klippela-Trénaunaya Poziom odpłatności: ryczałt.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Leki biologiczne		
Adalimumab (np. Idacio®)	**Wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u chorych u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.** Wskazany w leczeniu przewlekłego, nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe. Wskazany m.in. w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna, łuszczycowego zapalenia stawów i in.	**Finansowanie w ramach Programu lekowego B.105 leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (zbn) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)** **Poziom odpłatności: bezpłatny.** Ponadto finansowanie w ramach Programów lekowych B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Etanercept (np. Enbrel®)	Stosowany we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, ,zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca zwykła (plackowata) u dorosłych, dzieci i młodzieży.	Finansowanie w ramach Programów lekowych B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Certolizumab pegol (np. Cimzia®)	W skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych chorych w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.	Finansowanie w ramach Programów lekowych B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Golimumab (np. Simponi®)	Stosowany we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	Finansowanie w ramach Programów lekowych B.33.; B.35.; B.36. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Infliksymab (np. Remicade®)	Stosowany we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna u dorosłych i dzieci, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych i dzieci, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca.	Finansowanie w ramach Programów lekowych B.33.; B.35.; B.36. Poziom odpłatności: bezpłatny.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Daklizumab (np. Zenapax®)	Wskazany w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu po allogenicznym przeszczepieniu nerki *de novo* i stosowany jest w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z cyklosporyną i kortykosteroidami, u chorych, którzy nie są wysoko immunizowani.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Produkt leczniczy nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Gewokizumab	Brak dostępnego ChPL	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.
Tocilizumab (np. RoActemra®)	W skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą metotreksatu; w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu. Ponadto, jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33.: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Abatacept (np. Orencia®)	Stosowany we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.
Rytuksymab (np. MabThera®)	Stosowany we wskazaniu chłoniaki nieziarnicze, przewlekła białaczka limfocytowa, reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń, pęcherzyca zwykła.	Finansowanie w ramach Programów lekowych B.33.; B.75. Poziom odpłatności: bezpłatny
Interferon alfa-2b (np. IntronA®)	Stosowany we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak, czerniak złośliwy.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Leki anty-VEGF[13]		
Bewacyzumab (np. Alymsys®)	Stosowany we wskazaniu rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, rozsiany rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, zaawansowany i/lub rozsiany rak nerki, rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, rak szyjki macicy.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.120: *Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)* Ponadto finansowanie w ramach Programów lekowych B.4., B.50., B.116. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Ranibizumab (np. Lucentis®)	Wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem; leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki; leczeniu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej; leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki lub jej gałęzi; leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową oraz leczeniu retinopatii wcześniaków.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.120: Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0) Ponadto finansowanie w ramach Programu lekowego B.70. Poziom odpłatności: bezpłatny
Niesteroidowe leki przeciwzapalne		
Diklofenak (np. Naclof®)	Stosowany we wskazaniu pooperacyjne stany zapalne po operacji zaćmy i innych zabiegach chirurgicznych, profilaktyka torbielowatego obrzęku plamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki, pourazowe stany zapalne w przypadku urazów bez perforacji gałki ocznej, hamowanie zwężenia źrenicy w czasie operacji zaćmy, przeciwdziałanie objawom bólu i światłowstrętowi.	Finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt.
Bromfenak (np. Yellox®)	Wskazany jest do leczenia u dorosłych pooperacyjnego zapalenia gałki ocznej po zabiegu usunięcia zaćmy.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.
Nepafenak (np. Nevenac®)	Zapobieganie i leczenie bólu pooperacyjnego i zapalenia związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy.	Lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

[13] Leki anty-VEGF są finansowane w ramach JPG: ICD-9: B:84. Małe zabiegi witreoretinalne; umożliwia podanie preparatów anty-VEGF w ramach procedury 99.293: Wstrzyknięcie rekombinowanych białek (bez ograniczania do konkretnego rozpoznania, z zastrzeżeniem jednak, że nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszklistkowych u chorych zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego), lub 14.762: Iniekcja doszklistkowa rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhmAb-VEGF)

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce[12]
Zabiegi chirurgiczne		
Zabiegi chirurgiczne	n/d	Finansowanie w ramach JPG B84 Małe zabiegi witreoretinalne, B94 Inne procedury w zakresie oka, B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce obowiązuje Program lekowy B.105: *Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (zbn) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)* – załącznik B.105, w ramach którego finansowany jest adalimumab. Do leczenia adalimumabem w ramach ww. programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku ≥18 r.ż. z nieinfekcyjnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), spełniający dodatkowo jedno z następujących kryteriów:

- niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce ≤10 mg prednizolonu (lub dawce równoważnej innego leku steroidowego) lub terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kombinacji leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni. Choroba nieaktywna definiowana jest jako:
  - brak aktywnej zapalnej zmiany naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki,
  - stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ≤0,5+ według kryteriów SUN;
  - stopień przymglenia ciała szklistego oka ≤0,5+ według kryteriów SUN;
- konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby występujące w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidów lub stabilizacji po odstawieniu obu typu leków trwającej krócej niż 3 miesiące;
- występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

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 [Obwieszczenie MZ].

Warto zwrócić uwagę, że stosowanie steroidów, do których zalicza się deksametazon zalecane jest w pierwszej linii terapii, natomiast podawanie leków biologicznych wskazane jest w trzeciej linii terapii. Ponadto, zapisy programu lekowego wskazują wyraźnie, że leczenie adalimumabem należy rozpocząć w przypadku niepowodzenia terapii sterydowej.

Prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło w artykule opublikowanym w 2014 roku wskazała, że w przypadku **zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej** zalecane jest podawanie

kortykosteroidów w postaci wstrzyknięcia okołogałkowego. Dzięki tej drodze podania, działanie leku trwa od kilku tygodni do 3 miesięcy. Obiecującą opcję terapeutyczną, szczególnie w przypadku przewlekłego nawracającego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej stanowią **kortykosteroidy podawane do ciała szklistego** [Misiuk-Hojło 2014].

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, lekami steroidowymi możliwymi do zastosowania doszklistkowo w leczeniu ZBN są leki zawierające substancje czynną: triamcynolon, fluocynolon lub deksametazon. W Polsce zarejestrowane w ocenianym wskazaniu oraz dopuszczone do obrotu są Ozurdex® (deksametazon) oraz Iluvien® (acetonid fluocynolonu), obecnie jednak najczęściej stosuje się acetonid triamcynolonu, który dostępny jest w ramach importu docelowego. Acetonid triamcynolonu jest stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym, w ramach JGP (B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. lub B84 Małe zabiegi witreoretinalne).

Leczenie miejscowe można uzupełnić lub zastąpić ogólnym leczeniem kortykosteroidami, jeśli obserwowana skuteczność tej terapii nie jest zadowalająca. Leki podawane doustnie stosuje się w przewlekłym zapaleniu błony naczyniowej, w którym istnieje ryzyko utraty wzroku [Misiuk-Hojło 2014]. Aktualnie w Polsce refundowane steroidy układowe wskazane m.in. w leczeniu rozlanego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka obejmują prednizon, prednizolon, metyloprednizolon.

Szczegółowy opis warunków refundacji dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w rozdziale 3.7.1.1

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Zapalenie błony naczyniowej i jego powikłania stanowią piątą najczęstszą przyczynę utraty wzroku w krajach rozwiniętych oraz odpowiadają za około 10% przypadków całkowitej utraty wzroku [EMA 2011].

Zapalenie błony naczyniowej oka obejmujące tylną część oka nie jest chorobą zagrażającą życiu, stanowi jednak jednostkę chorobową o charakterze przewlekłym z wysokim ryzykiem trwałej utraty wzroku. Dodatkowo chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka na ogół nie reagują na leczenie. Ponadto alternatywne terapie poprzez wstrzyknięcia do ciała szklistego nie są dopuszczone do leczenia zapalenia tylnej części błony naczyniowej oka. Z kolei miejscowe kortykosteroidy (krople do oczu) nie są skuteczne w leczeniu zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej ze względu na ograniczenia w dotarciu do obszaru

docelowego. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) potwierdził, że obecnie w Europie nie ma zatwierdzonych metod podawania do ciała szklistego żadnego produktu leczniczego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka i nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, aby zapewnić stosunkowo bezpieczną i skuteczną postać kortykosteroidu o przedłużonym uwalnianiu w celu leczenia nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka w odcinku tylnym [EMA 2011].

Należy podkreślić, że CHMP uznał, że w przeciwieństwie do większości terapii podawanych codziennie lub wstrzyknięć do ciała szklistego, które najczęściej podaje się w odstępach miesięcznych, produkt leczniczy Ozurdex® jest implantem o przedłużonym uwalnianiu i czasie działania, co pozwala uniknąć powtórnych wstrzyknięć do ciała szklistego, które wiążą się ze znaczną liczbą potencjalnie poważnych powikłań. Według CHMP obecnie dostępne dane, uzyskane w kontrolowanym badaniu klinicznym z klinicznie istotnymi punktami końcowymi wykazały, iż produkt leczniczy Ozurdex® jest skuteczny w leczeniu chorych dorosłych z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka manifestującej się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej narządu wzroku [EMA 2011].

Chorzy, u których wystąpiło obniżenie lub utrata wzroku zmagają się z trudnościami w wykonywaniu codziennych czynności i pełnieniem ról społecznych. Ponoszą liczne koszty społeczne i finansowe takie jak izolacja społeczna, zależność od innych, korzystanie ze świadczeń pomocy społecznej, niski poziom aktywności zawodowej czy wykonywanie pracy poniżej poziomu możliwości i wykształcenia [Raport PZN 2017]. Wskazuje to na potrzebę poszukiwania alternatywnych metod terapii poprawiających jakość życia chorych.

Obecnymi schematami leczenia zapalenia błony naczyniowej są steroidy (pierwsza linia terapeutyczna, konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące (druga linia terapeutyczna) oraz leki biologiczne (trzecia linia terapeutyczna) [Misiuk-Hojło 2018]. Mimo dostępności wymienionych terapii wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej [NICE 2017]. Stosowanie leków immunosupresyjnych wiąże się z wystąpieniem wielu potencjalnych działań niepożądanych. Są to m.in. nefrotoksyczność, mielotoksyczność, hepatotoksyczność czy zwiększone ryzyko zakażeń. Wymaga to regularnego kontrolowania chorego podczas terapii [Misiuk-Hojło 2018]. Istnieją również doniesienia, wskazujące że niektóre z leków immunosupresyjnych mogą przyczyniać się do zwiększonej śmiertelności wśród chorych [Teper 2021]. Z kolei leki biologiczne są przeważnie włączane po nieskuteczności poprzedniej terapii lub po wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jej kontynuację [Waszczyk-Łączak 2018].

Eksperci kliniczni stwierdzili, że możliwości leczenia ZBN są obecnie bardzo ograniczone i istnieje zapotrzebowanie na nowe, skuteczne terapie np. z użyciem deksametazonu w postaci implantu dożylnego. Dodatkowo, zaletą terapii z zastosowaniem implantu zawierającego deksometazon jest zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów. Jest to niezwykle ważne w kontekście poprawy jakości życia chorych, a także ograniczenia ryzyka wystąpienia jaskry, cukrzycy, udaru mózgu czy zawału serca [NICE 2017]. Terapia kortykosteroidami ustrojowymi wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych, szczególnie podczas ich długotrwałego stosowania [Teper 2021]. Nie bez znaczenia jest również fakt powikłań rogówkowych oraz ryzyka częstszych infekcji grzybiczych, wirusowych i bakteryjnych po zastosowaniu miejscowych steroidów [Raport PZN 2017]. Częstym powikłaniem po zastosowaniu kortykosteroidów w ZBN jest również wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także obrzęk plamki [Raport PZN 2017, Teper 2021]. Obrzęk plamki jest powikłaniem o złożonej etiologii i wciąż stanowi najczęstszą i najpoważniejszą przyczynę utraty wzroku u chorych z ZBN. Wśród metod leczenia obrzęku plamki stosowane są wstrzyknięcia steroidów pod torebkę Tenona czy wstrzyknięcia okołogałkowe. Metody te mają jednak swoje wady, ze względu na możliwość perforacji gałki ocznej czy wzrost IOP. Według badań deksametazon w postaci implantu doszklistkowego wykazuje znaczną skuteczność w redukcji obrzęku plamki. Co więcej, wykazuje on przewagę w porównaniu z okołogałkowymi podaniami acetonidu triamcynolonu pod względem zmniejszenia obrzęku plamki oraz ryzyka wystąpienia IOP [Teper 2021].

Podsumowując, terapia deksometazonem oprócz zapobiegania lub opóźniania utraty wzroku, zmniejsza znacząco działania niepożądane związane z obecnie stosowanymi metodami leczenia, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną [NICE 2017].

4. Interwencja – deksametazon

Produkt leczniczy Ozurdex® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 lipca 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Allergan Pharmaceuticals Ireland. Lek Ozurdex® dostępny jest w postaci implantu do ciała szklistego w aplikatorze. Jest to jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcika (implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm). Jeden implant zawiera 700 µg deksametazonu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex®

Kod ATC[14]	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne Kod ATC: S01BA01
Działanie leku	Wykazano, że deksametazon – silnie działający kortykosteroid – powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jest cytokiną, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyniową. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Pozostałe zarejestrowane wskazania obejmują leczenie dorosłych chorych z • zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu; • obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka to jeden implant podawany doszklistkowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego 3 leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy B.105. „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)”.

[14] klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ozurdex® musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Należy pouczyć chorego, aby przez 3 dni przed i po każdym wstrzyknięciu stosował samodzielnie codziennie krople do oczu ze środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania. Przed wstrzyknięciem należy odkazić powierzchnię skóry okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka (stosując na przykład krople 5% roztworu jodopowidonu na spojówkę, jak było to wykonywane w badaniach klinicznych związanych z zatwierdzeniem produktu leczniczego) i zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe. Należy poinformować chorych, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wystąpienie wewnętrznego zapalenia oka lub któregokolwiek z wymienionych wyżej zdarzeń, np. ból oka, niewyraźne widzenie. Zaburzenia widzenia mogą być zgłaszane w związku z ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniem kortykosteroidów. Jeśli u chorego występują objawy takie jak zaburzenia ostrości widzenia lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć ocenę w kierunku możliwych przyczyn, które mogą obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (ang. *central serous chorioretinopathy*), które zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów Należy zachować ostrożność, stosując DEX u chorych przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe produkty lecznicze. DEX nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. DEX przenika do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm dzieci ze względu na drogę podania i uzyskane stężenia układowe - nie jest jednak zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią bez wyraźnej konieczności. Implant może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu DEX w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego u chorych może dojść do tymczasowego ograniczenia widzenia. Chorzy ci nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów. Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmują zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidów lub wstrzyknięć do ciała szklistego. Bardzo często (≥1/10) zgłaszane działania niepożądane obejmują zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćmę i wylew spojówkowy, a często (≥1/100 do <1/10) zgłaszane działania niepożądane obejmują nadciśnienie oczne, zaćmę podtorebkową, krwotok do ciała szklistego, zmniejszoną ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, zmętnienie ciała szklistego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek i bóle głowy.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Konieczne jest regularne monitorowanie ciśnienia śródgałkowego niezależnie od jego początkowej wartości i wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku każdego wzrostu ciśnienia po wstrzyknięciu. Chorzy poniżej 45 lat z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością żyły siatkówki lub zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej są bardziej narażeni na wzrost ciśnienia śródgałkowego. W przypadku przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe i, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, zastosować odpowiednie leczenie.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Ozurdex®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania deksametazonu

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji[15] wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.awmsg.org/;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.cadth.ca/;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.has-sante.fr/portail/;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – https://www.nice.org.uk/;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.health.gov.au/;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – https://www.scottishmedicines.org.uk/;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – https://www.g-ba.de/.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 5 pozytywnych rekomendacji finansowych dotyczące stosowania deksametazonu w populacji dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ozurdex® stosowanego u chorych na zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka, wydały trzy agencje oceny technologii medycznych: w 2017 roku NICE[16] w Wielkiej Brytanii oraz PBAC[17] w Australii, a w 2012 roku HAS[18] we Francji. Na stronach

[15] Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych
[16] ang. *National Institute for Health and Care Excellence* - agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
[17] ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – agencja oceny technologii medycznych w Australii
[18] fr. *Haute Autorité de Santé* – agencja oceny technologii medycznych we Francji

Szkockiego Konsorcjum ds. Leków (SMC) oraz walijskiej agencji oceny technologii medycznych (AWMSG) widnieje informacja, że ze względu na niezłożenie przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wniosku dla produktu leczniczego Ozurdex® dla wskazania obejmującego dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, Agencje nie mogą zalecić rekomendacji w ramach środków publicznych. Decyzje te zostały zastąpione w roku 2017 przez rekomendację wydaną przez NICE i tym samym również zalecają finansowanie leczenia chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej implantem zawierającym 700 mikrogramów deksametazonu

NICE zaleca refundację implantu zawierającego deksametazon w leczeniu chorych na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka, w przypadku gdy stwierdzono aktywną chorobę tj. obecny stan zapalny w gałce ocznej oraz gdy stwierdzono pogorszenie widzenia z ryzykiem utraty wzroku. W dokumencie wskazano na:

- udowodnioną kliniczne skuteczność;
- dobrze znany profil bezpieczeństwa;
- ograniczone możliwości leczenia.

PBAC zaleca refundację implantu zawierającego deksametazon w leczeniu chorych na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka. Do leczenia kwalifikują się chorzy:

- z udokumentowaną wartością BCVA ≤6/12, wtórną do zmętnienia ciała szklistego lub obrzęku plamki.
- z zaostrzeniem jednostronnym, asymetrycznym lub obustronnym, w przypadku gdy leczenie systemowe lub dalsza intensyfikacja leczenia systemowego nie jest wskazana klinicznie.

W dokumencie wskazano na:

- znaczną poprawę skuteczności w porównaniu ze standardową opieką;
- zaspokojenie istniejącej potrzeby klinicznej;
- dobry profil bezpieczeństwa.

HAS zaleca refundację implantu zawierającego deksametazon w leczeniu chorych na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka. W dokumencie wskazano na:

- pozytywny stosunek korzyści do ryzyka;
- zalecenie w pierwszej linii terapii;
- znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania implantu Ozurdex®;

- umiarkowaną poprawę w rzeczywistej korzyści.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ozurdex® (deksametazon)	NICE 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka, w przypadku gdy stwierdzono aktywną chorobę tj. obecny stan zapalny w gałce ocznej oraz gdy stwierdzono pogorszenie widzenia z ryzykiem utraty wzroku.	W rekomendacji NICE przedstawiono równocześnie ocenę dwóch terapii stosowanych u chorych z zapaleniem nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej: implantu z deksametazonem oraz adalimumabu. Komisja podała, że komparatory odpowiednie do oceny obejmowały iniekcje i implanty kortykosteroidów, ogólnoustrojowe terapie immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (takie jak infliksymab), metotreksat do ciała szklistego i najlepsze leczenie podtrzymujące, stwierdzono również, że interwencje powinny być ze sobą porównywane. Jednakże Komisja podkreśliła, że bezpośrednie dowody kliniczne były dostępne tylko dla interwencji w porównaniu z procedurą pozorowaną lub placebo. Dowody naukowe dla implantu zawierającego deksametazon oparto zatem o wyniki badania *HURON*. Należy zwrócić uwagę że w badaniu tym komparator stanowiła procedura pozorowana stosowana razem z leczeniem ratunkowym, w związku z tym komparator w badaniu stanowiło leczenie standardowe (SoC, ang. *standard of care*). Komitet zauważył, że nie ma dowodów klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby adalimumab z deksametazonem, a grupa oceniająca nie przeprowadziła pośredniego porównania z wykorzystaniem badań dla ocenianych interwencji, ponieważ uznano, że pośrednie porównanie nie jest właściwe z powodu różnic w charakterystykach chorych oraz braku wspólnych komparatorów i punktów końcowych. Ponadto adalimumab i deksametazon mogą być stosowane w różnych liniach leczenia. Podkreślono natomiast, że dostępne dowody kliniczne były wystarczające do podjęcia decyzji refundacyjnych. Komitet uznał, że finansowanie implantu z deksametazonem do jednego zmienionego chorobowo oka ze stwierdzonym pogorszeniem widzenia i ryzykiem utraty wzroku ze środków publicznych jest dopuszczalne oraz że potrzeby chorych są duże. Komitet stwierdził, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER dla jednostronnej choroby oka z ryzykiem utraty wzroku prawdopodobnie mieści się w zakresie zwykle uważanym za opłacalny i w związku z tym zalecił stosowanie deksametazonu w leczeniu aktywnego nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej okaz ze stwierdzonym pogorszeniem widzenia i ryzykiem utraty wzroku.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Komitet wskazał, że dostępne dowody potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Ozurdex®. U chorych leczonych deksametazonem w postaci implantu w ramach badania *HURON*, wykazano znaczną poprawę wyniku dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka osób z wynikiem zmętnienia ciała szklistego równym 0. Na podstawie wyników badania randomizowanego uznano, że deksametazon w postaci implantu jest skuteczną opcją terapeutyczną, która wpływa na poprawę wyniku zmętnienia ciała szklistego i ostrość wzroku w chorym oku. W dokumencie NICE zwrócono również uwagę, że najczęściej raportowane działania niepożądane deksametazonu obejmują te zazwyczaj obserwowane podczas leczenia oczu steroidami lub podczas stosowania wstrzyknięć do ciała szklistego. Komitet w wydanej rekomendacji uwzględnił także stanowisko ekspertów klinicznych i chorych, którzy stwierdzili, że opcje leczenia są obecnie ograniczone oraz że istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba wśród chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka. Zastosowanie implantu z deksametazonem pozwala na zredukowanie ilości stosowanych kortykosteroidów, co jest ważne nie tylko dla krótkoterminowej jakości życia chorych, ale także dla uniknięcia jaskry, cukrzycy, udaru mózgu i zawału serca. Komitet uznał, że nowe metody leczenia, które zapobiegną utracie wzroku lub ją opóźnią, zwłaszcza jeśli równocześnie ograniczą znaczące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowanych terapii są przez chorych obecnie bardzo doceniane.
	PBAC 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na nieinfekcyjne zapalenie tylnej części błony naczyniowej oka, z udokumentowaną najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą 6/12 lub mniej, wtórną do zmętnienia ciała szklistego lub obrzęku plamki oraz chorzy z zaostrzeniem jednostronnym, asymetrycznym lub obustronnym, w przypadku gdy leczenie systemowe lub dalsza intensyfikacja leczenia	W rekomendacji PBAC podano, że placebo (rozumiane jako leczenie zgodne ze standardem opieki, SoC) zostało wskazane jako główny komparator. Jako drugorzędowy komparator wskazano doszklistkowy acetonid triamcynolonu oraz dodatkowo adalimumab. Komisja wskazała, że ramię leczenia pozorowanego w badaniu *HURON* – stanowiące główny komparator - może nie reprezentować aktualnego standardu leczenia zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. W kluczowym badaniu *HURON* leczenie standardowe obejmowało stosowanie wyłącznie leków ratunkowych (w tym podawanie leków systemowychh lub kortykosteroidów systemowo, do ciała szklistego lub okołogałkowo) natychmiast po nasileniu się zapalenia wewnątrzgałkowego. Ponadto, PBAC uznał, że acetonid triamcynolonu jest odpowiednim drugorzędowym komparatorem. W dokumencie podkreślono, że ponieważ doszklistkowy acetonid triamcynolonu jest często niezarejestrowany lub

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			systemowego nie jest wskazana klinicznie	stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*), implant deksametazonu ma szansę zastąpić go w praktyce klinicznej. Ponieważ implant deksametazonu i adalimumab będą prawdopodobnie stosowane w różnych populacjach z nieinfekcyjnym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej oka, Komitet uznał natomiast, że użyteczność tego porównania jest ograniczona. Jak wskazano w rekomendacji przeprowadzone porównanie pośrednie między implantem deksametazonu (*HURON*) i acetonidem triamcynolonu (*Shin 2015*) oraz między implantem deksametazonu (*HURON*) a adalimumabem (*VISUAL*) nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między terapiami pod względem skuteczności. Podkreślono natomiast, że ze względu na dużą heterogeniczność badań wyniki należy interpretować z ostrożnością. W dokumencie PBAC wskazano, że leczenie implantem z deksametazonem wiązało się z następującymi dodatkowymi kosztami na QALY w porównaniu z leczeniem pozorowanym (leczenie standardowe): 15 000 USD/QALY – 45 000 USD/QALY w przypadku poprawy ostrości wzroku o ≥ 5 liter; 15 000 USD/QALY – 45 000 USD/QALY w przypadku poprawy ostrości wzroku o ≥ 10 liter; oraz 15 000 USD/QALY – 45 000 USD/QALY, w przypadku poprawy ostrości wzroku o ≥ 15 liter. Poprawione wartości ICER były bardziej akceptowalne i zmniejszały niepewność dotyczącą opłacalności implantu z deksametazonem. Wartości ICER mieściły się w dopuszczalnym zakresie, który można uznać za opłacalny. W dokumencie z 2017 roku PBAC zalecił wpisanie na listę refundacyjną produktu leczniczego Ozurdex® stosowanego w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. Do leczenia deksametazonem kwalifikują się chorzy z udokumentowaną najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą 6/12 lub mniej, wtórną do zmętnienia ciała szklistego lub obrzęku plamki oraz chorzy z zaostrzeniem jednostronnym, asymetrycznym lub obustronnym, w przypadku gdy leczenie systemowe lub dalsza intensyfikacja leczenia systemowego nie jest wskazana klinicznie. Należy, że leczenie systemowe wskazane przez PBAC obejmuje kortykosteroidy systemowe, terapię immunomodulacyjną pozwalającą na zmniejszenie dawek steroidów i leki biologiczne (głównie inhibitory alfa czynnika martwicy nowotworu). PBAC zwrócił uwagę, że implant z deksametazonem u części chorych zapewnia znaczną poprawę w porównaniu ze standardową opieką.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Na podstawie bezpośrednich dowodów przedstawionych we wniosku, PBAC wskazał, że na każdych 100 chorych leczonych implantem z deksametazonem w porównaniu z brakiem leczenia przypadałoby dodatkowych 35 chorych, u których stopień zmętnienia ciała szklistego z mętnego ulega poprawie osiągając wynik 0 tj. brak zmętnienia w czasie 8 tygodni. Ponadto chorzy leczeni implantem z deksametazonem mieliby większą poprawę ostrości wzroku w porównaniu z brakiem leczenia, przy czym przeciętnie chory zyskałby dodatkowe 7,5 litery wg standardowej tablicy okulistycznej. PBAC uznał również, że implant z deksametazonem zaspokaja istniejącą potrzebę kliniczną, ponieważ obecnie nie ma zatwierdzonych ani refundowanych terapii miejscowych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka. W dokumencie odnotowano znaczącą poprawę w punktacji zmętnienia ciała szklistego, a także znaczącą średnią poprawę w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w stosunku do wartości wyjściowej u chorych leczonych implantem z deksametazonem w porównaniu z leczeniem pozorowanym. PBAC zaznaczył, że nie ma znaczących obaw dotyczących bezpieczeństwa, a prawdopodobne zdarzenia niepożądane dotyczące oczu, które mogą wystąpić podczas stosowania implantu deksametazonowego, są możliwe do opanowania i będą podobne do tych, jakie występują w przypadku doszklistkowego stosowania triamcynolonu.
	HAS 2012	Pozytywna	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	W rekomendacji HAS ocenę skuteczności i bezpieczeństwa implantu z deksametazonem względem leczenia pozorowanego oparto o wyniki badania HURON. Jak wskazano w dokumencie nie zidentyfikowano innego produktu leczniczego do stosowania miejscowego z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w tym samym wskazaniu, mimo że w praktyce klinicznej stosuje się kortykosteroidy podawane miejscowo lub okołogałkowo lub kortykosteroidy podawane we wstrzyknięciu do ciała szklistego. Leczenie ogólnoustrojowe (kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) stosuje się w przypadku podstawowej choroby ogólnoustrojowej. Agencja HAS w dokumencie z 2012 roku wskazała na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ozurdex® u chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że implant z deksametazonem jest terapią zalecaną w pierwszej linii. Agencja HAS podała, że dla produktu leczniczego Ozurdex® nie odnaleziono alternatywnego

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				leczenia. Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania implantu Ozurdex® w tym wskazaniu jest znaczna. Agencja oceniła także poprawę w rzeczywistej korzyści (IAB, ang. *Improvement in actual benefit*). Biorąc pod uwagę poprawę obserwowaną po zastosowaniu implantu z deksametazonem stwierdzono, że zapewnia on umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (IAB III[19]).
	SMC 2011	Pozytywna*	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	Ze względu na niezłożenie przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wniosku dla produktu leczniczego Ozurdex® dla wskazania obejmującego dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, Agencja nie mogła zalecić rekomendacji w ramach środków publicznych w 2011 roku. Decyzja ta została zastąpiona w roku 2017 przez rekomendację wydaną przez NICE i tym samym finansowanie leczenia chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej implantem zawierającym 700 mikrogramów deksametazonu również jest zalecane.
	AWMSG 2011	Pozytywna*	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	Ze względu na niezłożenie przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wniosku dla produktu leczniczego Ozurdex® dla wskazania obejmującego dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, Agencja nie mogła zalecić rekomendacji w ramach środków publicznych w 2011 roku. Decyzja ta została zastąpiona w roku 2017 przez rekomendację wydaną przez NICE i tym samym finansowanie leczenia chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej implantem zawierającym 700 mikrogramów deksametazonu również jest zalecane.

[19] Poprawa rzeczywistych korzyści (IAB) to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (grading of levels of Improvement in Actual Benefit) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. major) - kategoria I wg IAB; znaczna (ang. substantial) - kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. moderate) - kategoria III wg IAB; niewielka (ang. minor) - kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. non-existent) - kategoria V wg IAB.

*zmieniona, zgodnie z rekomendacją *NICE 2017*

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

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

Odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej) następujących opcji terapeutycznych[20]:

- **kortykosteroidy** (miejscowe, w postaci iniekcji okołogałkowych lub śródgałkowych, jako leczenie układowe np. prednizon, bądź **w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego np. triamcynolon, implant z deksametazonem**) – zalecane głównie jako I linia leczenia;
- **leki immunosupresyjne** – zalecane u chorych z ZBN o szczególnie ciężkim nasileniu, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami;
- **leki biologiczne** – adalimumab i infliksymab zalecane są u chorych z zapaleniem błony zagrażającym utratą wzroku, zapaleniem opornym na leczenie z zastosowaniem

[20] 8 czerwca 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Z powodu zmiany treści programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w ww. piśmie wskazano, że analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową. Rozszerzenie populacji nie wpływa na zmianę wyboru komparatora. Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem, że zapalenie części pośredniej, części tylnej lub zapalenie całej błony naczyniowej podobnie odpowiada na leczenie terapiami podawanymi do ciała szklistego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku tych trzech anatomicznych kategorii zapalenia błony naczyniowej zwykle jest podobne.

tradycyjnych leków immunosupresyjnych lub w przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy i nawrotu choroby w czasie obniżania dawki steroidów. Obecnie adalimumab jako jedyny lek biologiczny jest zarejestrowany do leczenia nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, tylnej i całej błony naczyniowej u chorych dorosłych;

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

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.105 oraz wytycznymi klinicznymi leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne są zalecane w przypadku niewystarczającej skuteczności kortykosteroidów, braku skuteczności, nietolerancji na terapię steroidami lub w celu zmniejszenia stosowanych dawek steroidów układowych, w związku z tym opcje te nie stanowią odpowiedniego komparatora dla deksametazonu. Zabieg chirurgiczny stosuje się po leczeniu immunosupresyjnym i biologicznym, w związku z czym, również nie stanowi odpowiedniego komparatora.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 3.7.1 i 3.7.2 stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest niewielka. W przypadku chorych na zapalenie tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oraz z obecnością klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN w pierwszej linii terapii zaleca się zastosowanie steroidów do ciała szklistego. Są to obecnie podstawowe leki podawane w przypadku ZBN, wykazujące najwyższą skuteczność.

[redacted] [Opinia ekspertów klinicznych 2022, Teper 2021].

Acetonid triamcynolonu podawany w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego jest stosowany w leczeniu ZBN poza wskazaniem rejestracyjnym. Może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JPG) – grupy JGP B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. oraz B84 Małe zabiegi witreoretinalne (kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszklistkowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszklistkowa sterydów). Lek zawierający substancję czynną triamcynolon w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego;

Acetonid triamcynolonu jest pochodną prednizolonu. Lek ten ma silne działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i hamuje podziały komórek. W okulistyce był jednym z pierwszych leków podawanych bezpośrednio do wnętrza oka. Acetonid triamcynolonu jest jednym z najczęściej stosowanych sterydów podawanych do ciała szklistego (np. produkt leczniczy Triesence™). Jest on obecnie stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) gdyż jest zarejestrowany jako lek do podawania domięśniowego (np. produkt leczniczy Kenalog®). Ze względu na ograniczoną rozpuszczalność triamcynolonu, pożądane stężenie w ciele szklistym utrzymuje się przez około trzy miesiące po jednorazowym wstrzyknięciu. Po tym czasie kurację zwykle trzeba powtórzyć. Triamcynolon podaje się w postaci zawiesiny co powoduje, że kilka dni po wstrzyknięciu leku w polu widzenia występują ciemne męty, które zanikają po kilku dniach. Najczęściej stosowana dawka to 4 mg, ale stosuje się również 2 mg. W większości przypadków potrzebne są wielokrotne wstrzyknięcia, w celu uniknięcia nawrotów obrzęku plamki. Progresja zaćmy zależna jest od liczby wstrzyknięć, warto zwrócić uwagę, że 4-5 podań prawie zawsze prowadzi do powstania zaćmy. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe (u 20-45% chorych) jest zwykle przemijające i łatwe do opanowania za pomocą leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. W związku z powyższym uznano, że acetonid triamcynolonu stanowi komparator dla deksametazonu w analizowanym wskazaniu.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką, w celu wskazania technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Wybór acetonidu triamcynolonu jako komparatora ma poparcie w zagranicznych rekomendacjach finansowych. Komitet PBAC uznał bowiem, że acetonid triamcynolonu jest odpowiednim komparatorem dla deksametazonu. W dokumencie podkreślono, że ponieważ doszklistkowy acetonid triamcynolonu jest często niezarejestrowany lub stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*), implant deksametazonu ma szansę zastąpić go w praktyce klinicznej [PBAC 2017].

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnym **komparatorem dla deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego** w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **acetonid triamcynolonu podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego**[21].

5.1. Acetonid triamcynolonu

Acetonid triamcynolonu jest jednym z najczęściej podawanych sterydów do ciała szklistego, stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Na rynku dostępnych jest wiele produktów farmakologicznych zawierających tę substancję czynną. Zgodnie z literaturą acetonid triamcynolonu może być stosowany jako produkt leczniczy Kenalog® lub produkt leczniczy Triesence® [AWA Ozurdex Leczenie obrzęku plamki 2012, Wong 2016, Teper 2021]. Na podstawie *ChPL Kenalog®* stwierdzono, że acetonid traimcynolonu nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu zapalenia tylnego odcinka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, czyli stosowany jest w analizowanej populacji poza wskazaniami (*off-label*), natomiast w *ChPL Triesence®* zawarto informacje o wskazaniu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej.

Produkt leczniczy Triesence™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.03.2016 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alcon Laboratories Ltd Frimley Business Park. Triesence™ dostępny jest w postaci zawiesiny do wstrzykiwania. Każdy mililitr jałowej, wodnej zawiesiny dostarcza 40 mg acetonidu triamcynolonu, z chlorkiem sodu dla izotoniczności, 0,5% (wagowo/objętościowy) karboksymetylocelulozą sodową i 0,015% polisorbatem 80. Zawiesina zawiera również chlorek potasu, chlorek wapnia (dwuwodny), chlorek magnezu (sześciowodny), octan sodu (trójwodny), cytrynian sodu (dwuwodny) i wodę do wstrzykiwań. Wodorotlenek sodu i kwas solny mogą być obecne w celu dostosowania pH do docelowej wartości 6-7,5.

[21] 8 czerwca 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r. W ww. piśmie wskazano, że należy wskazać 1 produkt leczniczy, jednak ze względu na fakt, że w praktyce klinicznej stosowane są zarówno produkty lecznicze zarejestrowane we wskazaniu ZBN jak i produkty lecznicze stosowane *off-label* zawierające alkohol benzylowy oraz fakt, że badania sugerują, że wielkość kryształów triamcynolonu jest ważniejsza niż skład konserwantu, postanowiono o pozostawieniu 2 produktów leczniczych.

Produkt leczniczy Kenalog® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10.07.1986 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2002 r.). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Unlimited Company. Kenalog® dostępny jest w postaci zawiesiny do wstrzykiwania. Każdy mililitr jałowej zawiesiny dostarcza 40 mg acetonidu triamcynolonu. Substancje pomocnicze obejmują: alkohol benzylowy, polisorbat 80, karmelozę sodową, chlorek sodu i wodę.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 12
Charakterystyka produktów leczniczych zawierających triamcynolon

Komparator	Acetonid triamcynolonu	
	Triesence™	**Kenalog®**
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: okulistyka, leki przeciwzapalne, kortykosteroidy. Kod ATC: S01BA05	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: b/d
Data rejestracji i podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2016 r. Alcon Laboratories Ltd Frimley Business Park	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.1986 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2002 r Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Unlimited Company
Działanie leku	Glikokortykosteroidy naturalnie występujące w organizmie (hydrokortyzon i kortyzon) i posiadające właściwości retencji soli są stosowane w leczeniu substytucyjnym w stanach niewydolności kory nadnerczy. Ich syntetyczne analogi, takie jak prednizolon i triamcynolon, ze względu na ich silne działanie przeciwzapalne wykorzystywane są także w zaburzeniach wielu układów i narządów. Acetonid triamcynolonu wykazuje aktywność glikokortykoidową typową dla tej klasy leków, przy niewielkiej aktywności mineralokortykoidów lub jej braku. Wykazano, że kortykosteroidy hamują wytwarzanie eozynofilów i limfocytów, a także pobudzają proces erytropoezy i produkcję leukocytów wielojądrzastych. Zahamowane zostają procesy zapalne (obrzęk, odkładanie fibryny, rozszerzenie naczyń włosowatych, migracja leukocytów i fagocytoza) oraz późniejsze etapy gojenia ran (proliferacja naczyń włosowatych, odkładanie kolagenu, bliznowacenie).	Acetonid triamcynolonu jest syntetycznym glikokortykoidem o wyraźnym działaniu przeciwzapalnym i przeciwalergicznym.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Triesence™ (zawiesina acetonidu triamcynolonu do wstrzykiwań) 40 mg/ml jest wskazany w leczeniu chorób okulistycznych takich jak: ⊕ współczulne zapalenie naczyniówki; ⊕ skroniowe zapalenie tętnic; ⊕ zapalenie błony naczyniowej oka; ⊕ stany zapalne oczu niereagujące na miejscowe kortykosteroidy; a także do wizualizacji w czasie witraktomii.	Produkt leczniczy Kenalog® jest wskazany: ⊕ dostawowo, w łagodzenia bólu stawów, obrzęków i sztywności związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów, z czynnikiem zapalnym, a także we wskazaniu zapalenie kaletki, zapalenie nadkłykcia i zapalenie pochewki ścięgna; ⊕ domięśniowo, tam, gdzie wymagane jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami: ◦ stany alergiczne: astma oskrzelowa;

Komparator	Acetonid triamcynolonu	
	Triesence™	Kenalog®
		• zaburzenia endokrynologiczne, m.in. pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy; • zaburzenia kolagenowe, m.in. podczas zaostrzenia leczenia podtrzymującego wybranych przypadków tocznia rumieniowatego układowego lub ostrego reumatycznego zapalenia serca; • choroby dermatologiczne m.in. pęcherzyca, ciężkie zapalenie skóry i zespół Stevensa Johnsona; • zaburzenia reumatyczne, żołądkowo-jelitowe lub oddechowe – jako terapia wspomagająca, krótkotrwała; • zaburzenia hematologiczne, m.in. nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; • choroby nowotworowe m.in. paliatywne leczenie białaczki i chłoniaków; • choroby nerek, takie jak ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy minimalnej zmiany lub toczniowe zapalenie nerek.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie w leczeniu chorób okulistycznych</u> Początkowa zalecana dawka Triesence™ wynosi 4 mg (100 mikrolitrów zawiesiny 40 mg/ml) w pojedynczym wstrzyknięciu, kolejne dawki należy podawać w razie potrzeby w trakcie leczenia – we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem wizualizacji w czasie witraktomii. Zalecana dawka do wizualizacji w czasie witraktomii: 1 do 4 mg (25 do 100 mikrolitrów 40 mg/ml zawiesiny) podawana do ciała szklistego.	Produkt leczniczy Kenalog® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć dostawowych/domięśniowych. Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności podawania innymi drogami. Należy przestrzegać ścisłych aseptycznych środków ostrożności. Ponieważ czas działania jest zmienny, kolejne dawki należy podawać w przypadku nawrotu objawów, a nie w ustalonych odstępach czasu. W przypadku podawania dostawowego lub wstrzykiwania do pochewek ścięgien i kaletek, dawka może obejmować zakres od 5 mg do 10 mg w przypadku mniejszych stawów i do 40 mg w przypadku większych stawów, w zależności od wskazania. Wstrzyknięcie domięśniowe: Aby uniknąć niebezpieczeństwa atrofii podskórnej tkanki tłuszczowej, ważne jest, aby zapewnić głębokie wstrzyknięcie domięśniowe w okolice pośladkową. Nie należy używać mięśnia naramiennego. Kolejnego wstrzyknięcia nie należy podawać w to samo miejsce.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Produkt leczniczy Triesence™ to zawiesina, nie należy go podawać dożylnie.	Nie przeprowadzono odpowiednich badań wykazujących bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Kenalog® we wstrzyknięciach do wnętrza małżowiny, podspojówkowych, pod torebkę Tenona, pozagałkowych i wewnątrzgałkowo (do ciała szklistego). Po

Komparator	Acetonid triamcynolonu	
	Triesence™	**Kenalog®**
	Zaburzenia w obrębie oka mogą obejmować zaćmę, zakażenia i jaskrę. Należy monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe. Stosowanie triamcynolonu może powodować: ⊕ supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga i hiperglikemię. Należy monitorować chorych pod kątem tych stanów i stopniowo zmniejszać dawki; ⊕ zwiększoną podatność na nowe zakażenia i zwiększone ryzyko zaostrzenia zakażenia, szerzenia się lub reaktywacji utajonego zakażenia; ⊕ podwyższone ciśnienie krwi, zatrzymanie soli i wody oraz hipokaliemię. Należy monitorować ciśnienie krwi oraz poziom sodu i potasu w surowicy; ⊕ perforację przewodu pokarmowego. Istnieje zwiększone ryzyko perforacji u chorych z niektórymi zaburzeniami przewodu pokarmowego; ⊕ zaburzenia zachowania i nastroju obejmujące euforię, bezsenność, wahania nastroju, zmiany osobowości, ciężką depresję i psychozę; ⊕ zmniejszenie gęstości kości. Należy monitorować gęstość kości u chorych otrzymujących długotrwałą terapię kortykosteroidami; ⊕ negatywny wpływ na wzrost i rozwój. Należy monitorować chorych pediatrycznych poddawanych długotrwałej terapii kortykosteroidami; ⊕ przyrost masy ciała, gdyż może powodować zwiększony apetyt. Nie należy podawać szczepionek żywych lub żywych atenuowanych chorym otrzymującym immunosupresyjne dawki kortykosteroidów. Stosowanie triamcynolonu w pierwszym trymestrze ciąży może powodować uszkodzenia płodu.	podaniu do ciała szklistego zgłaszano zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe i zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku. Odnotowano kilka przypadków ślepoty po wstrzyknięciu zawiesiny kortykosteroidów do małżowin nosowych i wstrzyknięciu do zmiany chorobowej wokół głowy. U osób otrzymujących wstrzyknięcie acetonidu triamcynolonu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych i wstrząsu anafilaktycznego, w tym zgonu, niezależnie od drogi podania.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	**Acetonid triamcynolonu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka podawany w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*).** **Acetonid triamcynolonu, może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JPG) – grupy JGP B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. oraz B84 Małe zabiegi witreoretinalne (kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszklistkowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszklistkowa sterydów). Lek zawierający substancję czynną triamcynolon w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego;**	

Źródło: opracowanie własne na podstawie, *ChPL Triesence™*,*SmPC Triesence™*, *ChPL Kenalog®* oraz *Obwieszczenia MZ*

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Leczenie ZBN ma 3 główne cele: wyciszenie stanu zapalnego, zapobieganie nawrotowi stanu zapalnego oraz redukcję działań niepożądanych związanych z długoterminowym stosowaniem kortykosteroidów [Nguyen 2011].

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

- odpowiedź na leczenie (zmniejszenie centralnej grubości siatkówki, poprawa najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zmniejszenie zamglenia ciała szklistego);
- ocena obrzęku plamki (redukcja obrzęku plamki);
- wpływ upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych na jakość życia chorego (VFQ);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross--over*).

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Ozurdex®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 13.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego[22] odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej, spełniający kryteria włączenia do leczenia deksametazonem w postaci implantu w ramach *Programu Lekowego B.105*. Do *Programu Lekowego B.105* kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów): c) wiek chorego ≥18 r.ż.; d) zapalenie tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony; e) obecność klinicznie znamiennego obrzęku plamki w przebiegu ZBN; f) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS. Do programu włączani są również chorzy spełniający kryteria włączenia, którzy byli uprzednio leczeni w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) deksametazonem w postaci implantu lub innymi steroidami podawanymi do ciała szklistego, lub leczeni uprzednio komercyjnie steroidami do ciała szklistego, z powodu obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej. **Komentarz (1):** w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na cukrzycowy obrzęk plamki, chorzy z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej, chorzy na zapalenie przedniej części błony naczyniowej oka.

[22] 8 czerwca 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. W ww. piśmie wskazano, że analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową. Należy zaznaczyć, że pierwotny przegląd systematyczny nie został zmodyfikowany, bowiem z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań wyłącznie dla populacji z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej włączano również badania dotyczące szerszej populacji. Tym samym włączone do *Analizy klinicznej* główne randomizowane badanie *POINT* oraz uzupełniające randomizowane badanie *HURON* nie ulegają zmianie. Co więcej populacje włączone do tych badań są zgodne z populacją wnioskowaną, tj. obejmującą chorych z zapaleniem części pośredniej, części tylnej lub zapaleniem całej błony naczyniowej.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	badania, w których populacja była szersza względem zapisów Programu Lekowego. **Komentarz (2):** w przypadku braku badań obejmujących wyłącznie populację docelową, w analizie uwzględniono badania, w których włączono ≥20 chorych lub oczu z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej. **Komentarz (3):** w przypadku badań obserwacyjnych, obejmujących populację szerszą niż docelowa, w analizie uwzględniono badania, w których chorzy z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka stanowili ≥40% populacji ogółem.	
Interwencja	**Ozurdex® – implant do ciała szklistego w aplikatorze zawierający 700 mikrogramów deksametazonu.** Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcika. Jest to implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm. Dawkowanie Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex® podawany doszklistkowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Szczegółowe dawkowanie i sposób podania zgodny z zapisami *ChPL Ozurdex®*. **Komentarz (1):** w ChPL podano jedynie informację, że nie zaleca się podawania implantu równocześnie do obu oczu. W związku z tym, że nie podano dodatkowych informacji np. po jakim czasie możliwe jest podanie implantu do drugiego oka, do analizy włączano również badania, w których chorzy otrzymali implant do obu zmienionych chorobowo oczu.	Inna niż wymieniona.
Komparatory[23]	**Acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszklistkowych.** Acetonid triamcynolonu jest lekiem stosowanym poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*). Dawkowanie zgodne z określonym w wytycznych klinicznych (szczegółowy opis w APD, rozdziały 3.7.1. i 5.)	Niezgodny z założonym.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - ocena grubości siatkówki w polu centralnym; - ocena grubości plamki w polu centralnym; - ocena obrzęku plamki; - ocena zmętnienia ciała szklistego; - ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; - ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych; - ocena wyników dotyczących ciśnienia śródgałkowego; - ocena profilu bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe

[23] kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[24]).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA[25]		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

[24] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora
[25] Europejska Agencja Leków

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 14.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Załączniki

8.1. Kwestionariusz VFQ-25

CZĘŚĆ I. OGÓLNY STAN ZDROWIA

1. Ogólnie Pani/Pana stan zdrowia jest:

- Doskonały……1
- Bardzo dobry …..2
- Dobry…..3
- Umiarkowany…..4
- Słaby…..5.

2. Obecnie Pani/Pana wzrok (oboje oczu), jest:

- Doskonały……1
- Dobry …2
- Umiarkowany…3
- Słaby…4
- Bardzo słaby…..5
- Całkowita utarta wzroku…..6.

3. Jak często Pan/Pani martwi się o ostrość wzroku:

- Nie martwię się…..1
- Odrobinę…2
- Czasami….3
- Przez większość czasu…..4
- Cały czas……5.

4. Proszę określić stopień nasilenia bólu i dyskomfortu w okolicy oczu:

- Brak……1
- Łagodny……2
- Umiarkowany……3
- Ciężki stopień nasilenia……4
- Bardzo ciężki stopień nasilenia……5.

CZEŚĆ II. TRUDNOŚCI W WYKONYWANIU CZYNNOŚCI

5. Proszę określić stopień trudności przy czytaniu zwykłego tekstu w gazecie:

- Brak…..1
- Niewielki…..2
- Umiarkowany…..3
- Duży…….4
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem…..5
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z innych powodów….6.

6. Proszę określić stopień trudności wykonywania czynności wymagających dobrej ostrości wzroku z bliskiej odległości np. gotowania, szycia, napraw w domu:

- Brak……1
- Niewielki…..2
- Umiarkowany…..3
- Duży……4
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem…..5
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z innych powodów….6.

7. Proszę określić stopień trudności przy wyszukiwaniu przedmiotów na szafce, na której umieszczono wiele przedmiotów:

- Brak…..1
- Niewielki……2
- Umiarkowany……..3
- Duży…….4
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z uwagi na problemy ze wzrokiem…..5
- Przestałam/przestałem podejmować tą aktywność z innych powodów….6.

8. Proszę określić stopień trudności przy czytaniu znaków na drodze lub nazw sklepów:

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

9. Proszę określić stopień trudności przy schodzeniu na dół po schodach lub stopniach, przy słabym oświetleniu lub w nocy:

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

10. Proszę określić stopień trudności w zauważaniu przedmiotów w czasie spaceru:

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

11. Proszę określić stopień trudności przy zauważaniu reakcji ludzi na Pani/Pana słowa:

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

12. Proszę określić stopień trudności przy dobieraniu ubrań:

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

13. Proszę określić stopień trudności związanych z odwiedzaniem ludzi w domach, w czasie przyjęć lub wizyt w restauracji:

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

14. Proszę określić stopień trudności przy oglądaniu filmów, graniu lub udziale w wydarzeniach sportowych:

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

15. Czy obecnie prowadzi Pan/Pani samochód:

- Tak …1
- Nie…..2.

15a. Jeśli w pytaniu powyżej zaznaczono nie, to czy zaprzestał Pan/Pani prowadzenia samochodu czy nigdy nie prowadził/-a:

- Nigdy nie prowadził/-a…1
- Zaprzestałam/-łem prowadzenia samochodu …..2.

15b.Jeśli przestał Pan/Pani prowadzić samochód to z jakiego powodu:

- Głownie z powodu problemów ze wzrokiem……1
- Głownie z innych powodów…….2.
- Z powodu problemów ze wzrokiem i innych powodów…..3.

15c.Jeśli obecnie Pan/Pani prowadzi samochód to proszę określić stopień trudności w prowadzeniu samochodu w czasie dnia w znanych miejscach:

- Brak……1
- Niewielki…..2
- Umiarkowany…..3
- Duże trudności…..4.

16. Proszę określić stopień trudności związanych z prowadzeniem auta w nocy:

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

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

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

CZĘŚĆ III. ODPOWIEDŹ NA PROBLEMY ZE WZROKIEM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Spis tabel

Tabela 1. Cechy charakterystyczne początku choroby, czasu trwania oraz przebiegu zapalania błony naczyniowej oka 13

Tabela 2. Stopnie nasilenia stanu zapalnego ciała szklistego według kryteriów SUN 13

Tabela 3. Liczba komórek w ciele szklistym w zależności od stopnia nasilenia stanu zapalnego według kryteriów SUN.....14

Tabela 4. Stopnie nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz liczba komórek obserwowanych w wiązce szczelinowej według kryteriów SUN.....14

Tabela 5. Nasilenie stanu zapalnego w komorze przedniej oka w zależności od stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka według grupy roboczej SUN 14

Tabela 6. Przyczyny powstania zapalenia błony naczyniowej.....15

Tabela 7. Średnia częstość występowania idiopatycznego ZBN.....21

Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zapalenia błony naczyniowej oka.....33

Tabela 9. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce 49

Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex®.....64

Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje 69

Tabela 12 Charakterystyka produktów leczniczych zawierających triamcynolon 80

Tabela 13. Schemat PICOS 86

Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 89

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat włączania leczenia w aktywnym nieinfekcyjnym ZBN – leczenie układowe.....29

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAO 2017	American Academy of Ophthalmology, Uveitis, Academy Moc Essentials 2017, 1-252
Albini 2013	Albini T., Garg S., Mahajan V. i in., Addressing an Unmet Need in Managing Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis, Retina Today 2013:1-16
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AWA Ozurdex Leczenie obrzęku plamki 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) Analiza weryfikacyjna*, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/106/AWA/106_AWA_RK-4351-04_Ozurdex_obrzek_plamki_121227.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
Berkow 1995	Berkow R., MSD Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii, Urban and Partner 1995, 2776-2779
Brydak-Godowska 2018	Brydak-Godowska J., Moskal K., Borkowski P.K. i in., *A Retrospective Observational Study of Uveitis in a Single Center in Poland with a Review of Findings in Europe*, Med Sci Monit, 2018; 24: 8734-87
BVA i DOG 2016	Medycyna Praktyczna, Okulistyka, *Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – wytyczne BVA i DOG*, https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/145526,zapalenie-posredniej-czesci-blony-naczyniowej (data dostępu 1.06.2022 r.)
Chams 2009	Chams H., Rostami M., Mohammadi F. i in., Epidemiology and Prevalence of Uveitis: Review of Literature, Iranian Journal of Ophthalmology 2009; 21 (4): 4-16
Chora 2015	Chora I., Borges T., Dias C. i in., Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults, Autoimmun Infec Dis 2015, 1 (1): 1-10
ChPL Advagraf®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 06.04.2022 r.)
ChPL Alymsys®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alymsys® , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Arava®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®, http://chpl.com.pl/#detail=10478086!5535 (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Diuramid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diuramid®, http://chpl.com.pl/#detail=12555131!83760067(data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton ®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, http://chpl.com.pl/#detail=1094!73428286 (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Idacio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Idacio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idacio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 06.04.2022 r.)
ChPL Iluvien®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iluvien®, https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33334/characteristic (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL IntronA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Kenalog®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kenalog®, https://www.medicines.org.uk/emc/product/6748/smpc#gref (data dostępu 06.04.2022 r.)
ChPL Leukeran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran®, http://chpl.com.pl/#detail=1777!5301 (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Lucentis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®, http://chpl.com.pl/#detail=1935!71545437 (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Methofill®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill®, http://www.chpl.com.pl/#detail=3338183?!68760958 (data dostępu 06.04.2022 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Mycofit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit®, http://chpl.com.pl/#detail=9954681!7991 (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Naclof®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naclof®, http://chpl.com.pl/#detail=2101!83106454 (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Nevanac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007121135468/anx_35468_pl.pdf (data dostępu 22.03.2022 r.)
ChPL Orencia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Ozurdex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf, (data dostępu: 21.03.2022 r.)
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon®, http://chpl.com.pl/#detail=2500!79769717 (data dostępu 22.03.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Rapamune®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, http://chpl.com.pl/#detail=2802!71786897 (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Triesence™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Triesence™, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022223,022048lbl.pdf (data dostępu 06.04.2022 r.)
ChPL Yellox®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yellox® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yellox-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 21.03.2022 r.)
ChPL Zenapax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zenapax®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zenapax-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 06.04.2022 r.)
Denniston 2017	Denniston A.K., Keane P.A., Srivastava S.K., Biomarkers and Surrogate Endpoints in Uveitis: The Impact of Quantitative Imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(6):BIO131-BIO140.
EMA 2011	European Medicines Agency 2011: Assessment Report for Ozurdex, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozurdex-h-c-1140-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu 06.04.2022r.)
Forrester 2012	Forrester J., Xu H., *Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye*, Frontiers in immunology 2012, 3:1-18
Foster 2015	Foster S., Kothari S., Anesi S. i in.*, The Ocular Immunology and Uveitis Foundation (OIUF) Preferred Practice Patterns of Uveitis Management*, Survey of Ophthalmology 2015, 1-46
Jaffe 2016	Jaffe G.J., Dick A.D., Brézin A.P. i in., Adalimumab in Patients with Active Non-Infectious Uveitis, The New England Journal of Medicine 2016, 375: 932-43
Kardes 2015	Kardes E., Akcay B., Bozkurt K. i in., Clinical characteristics of intermediate uveitis in adult Turkish patients, Int J Ophthalmol 2015, 8 (4): 759-763
Larson 2011	Larson T., Sen N., Chan C., *Clinical and Immunopathological Highlights of Non-Infectious Uveitis*, Advances in Eye Research 2011, Vol 1 (IV): 131-146
Misiuk-Hojło 2014	Misiuk-Hojło M., *Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej*, Medycyna Praktyczna 2014, https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobyblonynaczyniowej/86642, zapalenie-tylnego-odcinka-blony-naczyniowej (data dostępu : 04.04.2022 r.)
Misiuk-Hojło 2018	Misiuk-Hojło M., Turno-Kręcicka A., Biziorek B. i in., Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej. Klinika Oczna 2018, 120(3).
NHS 2020	National Health Service, Uveitis, NHS 2020, https://www.nhs.uk/conditions/uveitis/ (data dostępu 06.04.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
NIH 2022	National Center for Advancing Translational Sciences, Panuveitis, NIH 2022, https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8577/panuveitis/cases/46727#ref_7538 (data dostępu 06.04.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Opinia ekspertów klinicznych 2022	Opinie Ekspertów przedstawione w trakcie spotkania AdVistory Board, 2022
Pavesio 2015	Pavesio C., Bodaghi B., de Smet M. i in., New Frontiers in the Management of Noninfectious Uveitis Involving The Posterior Segment, Cme Monograph 2015, 1-12
Prezentacja WUM	Katedra i Klinika Okulistyki WUM, *Zapalenia błony naczyniowej*, https://okulistyka.wum.edu.pl/system/files/zapalenia_blony_naczyniowej.pdf (data dostępu 04.04.2022 r.)
Raport PZN 2017	Pacholec M. (red.), Kłys T., Gierczyński J. i in., *Raport Polskiego Związku Niewidomych pt. „Uveitis (zapalenie błony naczyniowej oka, ZBNO) z perspektywy pacjenta*", Polski Związek Niewidomych, Warszawa 2017
RNAD 2000	RAND, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25) version 2000, RAND 2000
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SmPC Triesence™	Summary of Product Characteristics Triesence™, https://imedi.co.uk/triesence-40-mg-ml-suspension-for-injection/summary (data dostępu 06.04.2022 r.)
Squires 2017	Squires H., Poku E., Bermejo I., i in., A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults, Health Technology Assessment (Winchester, England) 2017, 21(68), 1-170.
SUN 2005	The Standarization of Uveitis Nomenclature Working Group, *Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop*, J Ophthamol 2005, 140: 509-516
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wakefield 2005	Wakefield D.; Chang J.H., *Epidemiology of Uveitis,* International Ophthalmology Clinics: Spring 2005; 45(2):1-13
Waszczyk-Łączak 2018	Waszczyk-Łączak M., Szaflik J. P., Pozycja leków biologicznych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej. Część I. Klinika Oczna 2018, 120(2).
Witkowska 2011	Witkowska K., Nowe możliwości leczenia zapaleń błony naczyniowej, Przegląd Okulistyczny 2011; 3(41):4-5, https://www.przegladokulistyczny.pl/nowe_moliwoci_leczenia_zapale_bony_naczyniowej (data dostępu 04.04.2022 r.)
Wong 2016	Wong M., Halpern R., MicroPulse® Laser Therapy as an Adjunct to Intravitreal Triamcinolone for Chronic Recurrent Idiopathic Cystoid Macular Edema, MicroPulse, http://s499648585.mialojamiento.es/biblioteca/IRIDEX/Wong%2C%20577nm%20MicroPulse%20CME%2C%20RP%202015.pdf (data dostępu 04.04.2022 r.)
Wood 2011	Wood B., *An Overview of Uveitis and Its Management*, U.S.Pharmacist 2011, 1-10

Referencja	Opis bibliograficzny
Yannuzzi 2010	Yannuzzi L., *Atlas chorób siatkówki*, Elsevier Urban and Partner 2010, 283-4
Yeh 2009	Yeh S., Li Z., Forooghian F. i in., *CD4+Foxp3+ T-regulatory cells in non-infectious uveitis*, Arch Ophthalmol. 2009 Apr; 127 (4): 407–413
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późn. zmianami
WYTYCZNE KLINICZNE	
AAO 2017	American Academy of Ophthalmology, *Uveitis*, Academy Moc Essentials 2017, 1-252
FOCUS 2018	Dick A. D., Rosenbaum J. T., Al-Dhibi H. A., i in., *Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) initiative*. Ophthalmology 2018, 125(5), 757-773.
Karkhur 2019	Karkhur S., Hasanreisoglu M., Vigil E., Halim, i in., Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. Journal of ophthalmic inflammation and infection 2019, 9(1), 1-14.
Leclercq 2020	Leclercq M., Desbois A. C., Domont F., i in., *Biotherapies in uveitis*. Journal of Clinical Medicine 2020, 9(11), 3599.
Modugno 2021	Modugno R. L., Testi I., Pavesio C., *Intraocular therapy in noninfectious uveitis*. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection 2021, 11(1), 1-8.
NHS 2021	NHS Clinical Commissioning Group: *Uveitis: Guideline 653FM*.4 version 4, 2021
PTO 2018	Misiuk-Hojło M., Turno-Kręcicka A., Biziorek B., i in., *Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej*, Klinika Oczna 2018, 120(3).
Rosenbaum 2019	Rosenbaum J.T, Bodaghi B., Couto C. i in., *New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 49 (2019) 438-445
Singh 2020	Singh R. B., Sinha S., Saini C., *Recent advances in the management of non-infectious posterior uveitis*. International Ophthalmology 2020, 40(11), 3187-3207.
Teper 2021	Teper S.J., *Update on the Management of Uveitic Macular Edema*, J. Clin. Med. 2021, 10, 4133
Thomas 2019	Thomas A. S., *Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics*. Current Opinion in Ophthalmology 2019, 30(3), 138-150.
REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMSG 2011	All Wales Medicines Strategy Group, *AWMSG Advice Superseded By NICE Guidance (TA460): Dexamethasone (Ozurdex®) Treatment of adult patients with inflammation of the posterior segment of the eyepresenting as non-infectious uveitis*, AWMSG 2011, https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-dexamethasone-ozurdex-864/ (data dostępu 22.03.2022 r.)
HAS 2012	Haute Autorité de Santé, *OZURDEX 700 micrograms, intravitreal implant in applicator; Box of 1 sachet with applicator*, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/ozurdex_ct_12269.pdf (CIP: 494 071-1) (data dostępu 22.03.2022 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, *Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis*, https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/resources/adalimumab-and-dexamethasone-for-treating-noninfectious-uveitis-pdf-82604898838213 (data dostępu 22.03.2022 r.)
PBAC 2017	PBAC, *DEXAMETHASONE, Intravitreal implant 700 µg, Ozurdex®, Allergan Australia Pty Ltd*, Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting

Referencja	Opis bibliograficzny
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium, dexamethasone (Ozurdex ®) 0.7 mg intravitreal implant (No: 751/11) Allergan, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1560/dexamethasone_ozurdex_non_submission_final_dec_2011_for_website.pdf (22.03.2022 r.)