



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ozurdex (deksametazon)

w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia,
odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.23.2022

Data ukończenia: 27.07.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Allergan sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	16
3.3.2. Liczebność populacji	16
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	23
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	24
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	30
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	30
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	34
3.5. Refundowane technologie medyczne	40
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	40
4. Ocena analizy klinicznej	42
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	42
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50

4.2.1.1.	Skuteczność kliniczna w badaniach eksperymentalnych z grupą kontrolną	50
4.2.1.2.	Skuteczność kliniczna w badaniach jednoramiennych	54
4.2.1.3.	Skuteczność kliniczna DEX w badaniach wtórnych	55
4.2.1.4.	Bezpieczeństwo w badaniach eksperymentalnych z grupą kontrolną	55
4.2.1.5.	Bezpieczeństwo w badaniach jednoramiennych	59
4.2.1.6.	Skuteczność kliniczna DEX w badaniach wtórnych	60
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	60
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	60
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	63
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.05.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3910.2021.14.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ozurdex (deksametazon)

Wnioskowana technologia:

- Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663 w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Allergan Pharmaceuticals
Ireland Castlebar Road,
Co. Mayo
Westport, Irlandia

Wnioskodawca:

Allergan sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.05.2022 r., znak PLR.4500.3910.2021.14.KKL (data wpływu do AOTMiT 2.05.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663;

w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19 maja 2022 r., znak OT.4231.23.2022.MKS.8. W odpowiedzi, pismem z dnia 9 czerwca 2022 r., wnioskodawca przekazał nową wersję analiz oraz odpowiedzi na uwagi. Analizy w dalszym ciągu nie spełniały wymagań, głównie z powodu braku możliwości weryfikacji danych osobowych ekspertów biorących udział w przygotowaniu analiz. Wnioskodawca został ponownie wezwany do uzupełnień w dniu 21 czerwca 2022 r. pismem znak OT.4231.23.2022.MKS.17. W dniu 13 lipca 2022 r. wnioskodawca przekazał kolejne uzupełnienia.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ et al. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. MAHTA, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.
- ██████████ et al. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. MAHTA, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.
- ██████████ et al. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. MAHTA, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.
- ██████████ et al. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. MAHTA, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.
- ██████████ et al. Ozurdex (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. MAHTA, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – GTIN	Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663
Kod ATC	S01BA01, leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne
Substancja czynna	deksametazon
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”
Dawkowanie	<p>Ozurdex musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.</p> <p><i>Niedrożność żył siatkówki i zapalenie błony naczyniowej</i></p> <p>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 leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.</p> <p>Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów, u których nastąpiła i została utrzymana poprawa widzenia. Nie należy powtarzać leczenia w przypadku pacjentów z pogorszeniem widzenia, które nie zostało spowolnione przez zastosowanie implantu Ozurdex.</p> <p>Dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych niż 6 miesięcy są bardzo ograniczone.</p> <p>Należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.</p>
Droga podania	Podanie doszkliskowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest cytokina, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku płamki. 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 płamki.</p>

Źródło: ChPL Ozurdex

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 27.07.2010 r. Nr pozwolenia: EU/1/10/638/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Ozurdex jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> • 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 (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO); • zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.
Status leku sierocego	nie W dniu 6 maja 2010 r. COMP pozytywnie zaopiniował wniosek o przyznanie statusu leku sierocego w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka tylny odcinek oka (EMA/OD/018/10). Podmiot odpowiedzialny formalnie zwrócił się o wycofanie z wykazu leków sierocych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</p> <p><u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Przed wprowadzeniem na rynek każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni z właściwym urzędem krajowym ostateczną wersję materiałów edukacyjnych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim, w którym implant Ozurdex znajduje się w obrocie, w czasie wprowadzania produktu leczniczego do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu, wszystkie kliniki oftalmologiczne, w których ma być stosowany implant Ozurdex otrzymają pakiet z aktualnymi informacjami dla pacjenta.</p> <p>Pakiet informacji dla pacjenta powinien być dostarczony w postaci broszury informacyjnej dla pacjenta oraz płyty CD audio zawierających następujące kluczowe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ulotkę informacyjną dla pacjenta; • opis procedury przygotowania do leczenia przy użyciu implantu Ozurdex; • czynności podejmowane po leczeniu przy użyciu implantu Ozurdex; • kluczowe przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pogorszenia widzenia po wstrzyknięciu leku, bólu lub dyskomfortu w oku lub jego okolicach, nasilającego się zaczerwienienia oka, wrażenia obecności mętów, obecności wydzieliny z oka; • informacje dotyczące sytuacji wymagających uzyskania pomocy medycznej w trybie nagłym.

Źródło: ChPL Ozurdex

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ozurdex (deksametazon) dwukrotnie był przedmiotem oceny Agencji: w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) oraz w leczeniu obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych. W obu wskazaniach zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości opiniowali negatywnie objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące deksametazonu w formie implantu doszkliskowego

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 45/2016 z dnia 28 lipca 2016 (BIP: 133/2016)</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H35.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy deksametazonem a aktywnym komparatorem stosowanym obecnie w ramach praktyki klinicznej (triamcynolonem). Przeprowadzona analiza skuteczności względem schematu iniekcji pozorowanej/obserwacji wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, jednak należy mieć na uwadze, że nie jest to aktualna praktyka lekarska, zaś analiza oparta była na badaniach dla populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto należy zauważyć, że deksametazon charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, z którym związane jest m.in. ryzyko występowania zaćmy oraz późniejszej konieczności jej leczenia operacyjnego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe od obecnie finansowanego leczenia alternatywnego (zaś w ramach porównania z iniekcją pozorowaną/obserwacją kosztowo nieefektywne), zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją deksametazonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 8,9 ml zł, 13,38 mln zł i 9,5 mln zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Zgodnie z zaproponowanym kształtem programu lekowego (nieskuteczność tylko jednej wcześniejszej terapii) w warunkach rzeczywistych spodziewać się można wzrostu populacji kwalifikującej się do terapii.</p>
<p>Stanowisko nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku (BIP: 133/2016)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>(...) stosowanie deksametazonu w postaci iniekcji doszkliskowych u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki jest akceptowana metodą leczenia o udowodnionej wartości klinicznej. Jednakże analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej zgłaszanej technologii (także po uwzględnieniu proponowanego RSS) oraz jest znacznie droższa od obecnie finansowanego triamcynolonu.</p>
<p>Rekomendacja nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. (BIP: 106/2012)</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Zgodnie z konsensusem ekspertów europejskich Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011, dotyczącym leczenia obrzęku płamki żółtej w przebiegu RVO, w pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszkliskowego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu, lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3-6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku, ze wskazaniem na ranibizumab, jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu. Jedyne dostępne badanie kliniczne (GENEVA) dotyczy całej populacji chorych z obrzękiem płamki żółtej wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO), bez klinicznego podziału na pacjentów z CRVO i BRVO. Zastrzeżenia też budzi zbyt krótki okres obserwacji. Wyniki badań w odniesieniu do populacji z CRVO i BRVO pochodzą z udostępnionych przez wnioskodawcę nieopublikowanych materiałów podmiotu odpowiedzialnego, co uniemożliwia ich weryfikację.</p>
<p>Stanowisko nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 (BIP: 106/2012)</p>	<p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie obrzęku płamki żółtej w przebiegu RVO zgodnie z konsensusem europejskich ekspertów polega na implantacji doszkliskowej steroidów o długim czasie działania lub ranibizumabu. Badania kliniczne jednak nie dostarczają ścisłych i w pełni przekonujących danych o przewadze doszkliskowych steroidów v. ranibizumab. Jedyne dostępne badanie kliniczne GENEVA dotyczy całej populacji RVO (bez rozbięcia na CRVO i BRVO), okres obserwacji jest zbyt krótki, natomiast wyniki w odniesieniu do CRVO i BRVO pochodzą z niedostępnych materiałów firmy Allergan, co uniemożliwia ich weryfikację.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1161.1, Deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<p>Kryteria wyłączenia</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Przeciwwskazania do leczenia deksametazonem w postaci implantu</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted content]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Należy zwrócić uwagę, że aktualne wskazanie rejestracyjne dla produktu Ozurdex obejmuje pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka wyłącznie ograniczonego do tylnego odcinka. W trakcie konsultacji treści programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia wskazanie zostało rozszerzone o część pośrednią oraz całą błonę naczyniową.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

ZBN to choroba o wielorakich przyczynach. Czynniki powodujące zapalenie błony naczyniowej mogą być zakaźne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub pierwotniaki) i niezakaźne (procesy immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. sarkoidozy czy reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz miejscowe stany chorobowe, np. uszkodzenie chemiczne lub urazy). W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego. [AWA OT.4351.6.2017]

Klasyfikacja

W ramach ZBN klasyfikowane są następujące stany kliniczne:

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

Przedmiotowe zlecenie dotyczy następujących stanów klinicznych:

- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – określa stan zapalny obejmujący przede wszystkim część płaską ciała rzęskowego, obwodową część siatkówki i ciało szkliste. W ok. 10% przypadków ma ono związek z chorobami układowymi, np. sarkoidozą i stwardnieniem rozsianym. W 90% jest to zapalenie idiopatyczne, tzn. że jego przyczyna nie jest znana. Zazwyczaj ma ono charakter przewlekły;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej – charakteryzuje się zajęciem struktur dna oka leżących za podstawą ciała szklanego, są to:
 - zapalenie siatkówki (*retinitis*) z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w siatkówce;
 - zapalenie naczyniówki (*chorioiditis*) z ogniskiem pierwotnym w naczyniówce;
 - zapalenie naczyń (*vasculitis*) mogące zajmować żyły, tętnice lub oba rodzaje naczyń.
- *Panuveitis* - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej. [AWA OT.4351.6.2017]

Epidemiologia

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, a roczna chorobowość od 69 do 114 osób na 100 tys. [Zeng 2022]

Wyniki badania Thorne 2016, badające chorobowość na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej w Stanach Zjednoczonych wskazują, że liczba osób dorosłych chorujących na ZBN wyniosła 121 na 100 tys. osób (95% CI: 117.5-124.3). Najczęściej zapalenie błony naczyniowej dotyczy przedniego odcinka błony (w badaniu Thorne 81% przypadków), chorobowość wyniosła 98 (95% CI: 94.7-100.9) na 100 tys. osób dorosłych. Zapalenie całej błony naczyniowej (ang. panuveitis) dotyczyło 12 (95% CI: 10.6-12.7) na 100 tys. osób dorosłych, zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej dotknęło 10 (95% CI: 9.4-11.5) na 100 tys. osób dorosłych, a na zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej chorowała 1 (95% CI: 0.8-1.5) na 100 tys. osób dorosłych. Chorobowość na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej rosła z wiekiem i była wyższa u kobiet niż u mężczyzn. [Thorne 2016].

Niemieckie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia pośredniej części błony naczyniowej, wskazują na wysoki odsetek jednoczesnego występowania chorób układowych, które dotyczą nawet 40% chorych na ZBN. Wśród chorób towarzyszących najczęściej wymienia się przyczyny idiopatyczne (60%), stwardnienie rozsiane (11%), sarkoidozę (8%). [DOG BAD 2014]

Obraz kliniczny

Zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej

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

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

Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej

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

Zapalenie całej błony naczyniowej

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

[AWA OT.4351.6.2017]

Diagnostyka

W trakcie diagnostyki zapalenia pośredniego odcinka błony naczyniowej, w celu zaobserwowania wysięku komórkowego i skupisk komórek wysięku stosuje się wziernikowanie w obrazie prostym. Błony w okolicy części płaskiej mogą zostać uwidocznione w czasie badania okulistycznego z zastosowaniem wziernikowania w obrazie odwróconym.

W trakcie diagnostyki zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej wykonuje się badanie dna oka. W badaniu tym obserwuje się obecność skupionych lub rozsianych ognisk zapalenia bądź blizn, a także mętów w komorze ciała szklistego.

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

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

- badania laboratoryjne (w tym testy serologiczne na obecność kiły, toksoplazmozy);
- badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (sarkoidoza);
- rezonans magnetyczny mózgu, badanie neurologiczne i badanie na obecność ludzkiego antygeny (HLA)-DR2 (u młodszych chorych, u których występuje podejrzenie rozwoju stwardnienia rozsianego);
- witrektomia z cytologią i cytometria przepływowa (zespół maskujący). [AWA OT.4351.6.2017]

Rokowanie

Zapalenie błony naczyniowej oka jest częstą przyczyną utraty wzroku lub znaczącego pogorszenia widzenia, zwłaszcza u pacjentów w wieku produktywnym w krajach o niskim lub średnim dochodzie. Najczęstszą przyczyną pogorszenia lub utraty wzroku jest wtórnie występujący obrzęk płamki żółtej, pojawiający się u 8,3% pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka. [Teper 2021]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez prof. Marka Brzośko: „Okolo 10-15% wszystkich przypadków ślepoty na świecie dotyczy pacjentów czynnych zawodowo z ZBN. Główną przyczyną utraty widzenia w ZBN jest CME (torbielowaty obrzęk płamki), który dotyczy 10-25% pacjentów z ZBN. Dane dotyczące CME pochodzą jednak z przed ery leków immunosupresyjnych i pokazują raczej naturalny przebieg choroby i wydają się być przeszacowane”. [AWA OT.4351.6.2017]

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii zapalenia błony naczyniowej oka, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest wysoce ograniczona. Przyczyną tego stanu rzeczy jest w głównej mierze brak powszechnej wiedzy o specyfice problemu zdrowotnego jakim jest zapalenie błony naczyniowej oka oraz nieściśności klasyfikacji ICD-10, która nie zawiera kodu w pełni odpowiadającego jednostce chorobowej będącej przedmiotem wniosku. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej oraz dostępnych opcji terapeutycznych, jak również baz sprawozdawczych będących przedmiotem prac Wydziału Taryfikacji AOTMiT, wykazała, że istnieją sposoby pozwalające na możliwość identyfikacji pacjentów z populacji docelowej.

3.3.2. Liczebność populacji

Jednym z początkowych etapów identyfikacji pacjentów było określenie wielkości populacji korzystającej ze wstrzyknięć acetonidu triamcynolonu, na podstawie sprawozdań Wydziału Taryfikacji pokazujących zawartość Jednorodnych Grup Pacjentów, rozumianych jako produkt jednostkowy w bazie SWIAD. Następnie analiza objęła bazę wszystkich świadczeń wykonanych u pacjentów z rozpoznaniem zgodnymi ze wskazanymi w tytule programu lekowego - H20.0 oraz H30.0.

Populacja bazy SWIAD została określona na podstawie identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie H.20 oraz H.30 wraz z podkodami niezależnie od zaszeregowania (główne lub współlistniejące). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z zapaleniem błony naczyniowej oka jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem głównym H.20 oraz H.30 uwzględniając podkody. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem błony naczyniowej oka, u których realizowano wybrane produkty jednostkowe. Selekcja produktów została przeprowadzona w oparciu o dane pozyskane z Wydziału Taryfikacji, gdzie punktem wyjścia była iniekcja produktu leczniczego zawierającego triamcynolon rozliczona w ramach procedury wchodzącej w skład grup limitowych, u pacjentów z diagnozą właściwą dla problemów okulistycznych (wyłączając reumatologię i ortopedię). Identyfikacja powyższych posłużyła jako filtr w bazie SWIAD. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji w kontekście niniejszego problemu decyzyjnego. (**Metoda III**)

- Podejściem alternatywnym, który rozpatrywano pokrewnie do Metody III było założenie oszacowania liczebności populacji oparte o realizację wybranych procedur ICD-9 związanych z iniekcją doszkliskową. Stopień wiarygodności uznano za zbliżony. (**Metoda IV**)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	4 288	4 353	3 982	3 900	3 889	3 746	3 645	3 100
luty	4 170	4 133	4 169	3 799	3 575	3 511	3 519	3 215
marzec	4 475	4 640	4 267	4 377	3 851	3 749	2 828	3 620
kwiecień	4 203	4 438	4 212	3 856	3 780	3 635	2 115	3 329
maj	4 184	4 150	3 883	4 036	3 546	3 614	2 524	3 387
czerwiec	3 996	4 176	4 014	3 784	3 586	3 466	3 093	3 372
lipiec	3 968	3 970	3 617	3 672	3 597	3 444	3 069	3 264
sierpień	3 523	3 696	3 724	3 583	3 389	3 206	2 750	3 196
wrzesień	4 111	3 938	3 954	3 762	3 495	3 396	3 157	3 595
październik	4 211	4 076	3 974	4 004	3 941	3 744	2 942	3 514
listopad	3 645	3 949	4 031	3 931	3 602	3 398	2 781	3 503
grudzień	3 832	3 764	3 690	3 617	3 182	3 295	2 943	3 380
suma	29 643	30 167	28 033	26 942	24 745	23 671	19 648	20 413
dynamika		+1,77%	-7,07%	-3,89%	-8,15%	-4,34%	-17,00%	+3,89%
wsp.epi.	77,038	78,484	72,940	70,100	64,421	61,671	51,347	53,605

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{2,3}

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **145 302 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka (kod główny H20 wraz z podkodami oznaczający zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego [68%] oraz H30 wraz z podkodami oznaczający zapalenie naczyniówki i siatkówki [26%]). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o rzeczywiste dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące.

Analizując dynamikę zmian wielkości populacji uwagę zwraca fakt, że największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji zdefiniowanej przy wykorzystaniu Metody I, prawdopodobnie wynikający z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, u których zrealizowano jakiegokolwiek świadczenie związane z rozpoznaniem zapalenia błony naczyniowej oka. Analiza dla 2021 roku wskazuje, że doszło do szybkiego powrotu obciążenia systemu do stanu sprzed początku pandemii koronawirusa, a zważywszy na ostatnie miesiące roku 2021 można spodziewać się wzrostu liczby pacjentów lub powrotu do sytuacji zbliżonej do 2019 roku.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu obserwowano spadek chorobowości z powodu zapalenia błony naczyniowej oka. W 2014 roku odnotowano 77,0 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2020 roku współczynnik był najniższy i wyniósł 51,3 przypadku / 100 000 mieszkańców.

² Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

³ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Tabela 7. Łączna liczba pacjentów w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	2 305	2 460	2 485	2 479	2 510	2 388	2 384	2 155
luty	2 427	2 396	2 610	2 409	2 318	2 291	2 247	2 201
marzec	2 636	2 731	2 661	2 754	2 476	2 419	1 848	2 348
kwiecień	2 462	2 560	2 582	2 438	2 521	2 322	1 384	2 261
maj	2 443	2 407	2 420	2 512	2 308	2 365	1 671	2 305
czerwiec	2 353	2 464	2 436	2 328	2 307	2 213	2 023	2 314
lipiec	2 249	2 265	2 213	2 267	2 240	2 153	1 972	2 161
sierpień	2 023	2 214	2 272	2 183	2 142	1 993	1 755	2 085
wrzesień	2 443	2 419	2 448	2 345	2 261	2 142	2 046	2 409
październik	2 527	2 490	2 493	2 432	2 462	2 369	1 930	2 357
listopad	2 209	2 446	2 565	2 467	2 257	2 220	1 873	2 352
grudzień	2 309	2 359	2 409	2 330	2 095	2 104	1 975	2 105
suma	12 501	13 256	13 503	13 415	12 820	12 447	10 977	11 622
dynamika		+6,04%	+1,86%	-0,65%	-4,44%	-2,91%	-11,81%	+5,88%
wsp.epi.	32,488	34,487	35,134	34,904	33,376	32,429	28,687	30,520

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ^{4,5}

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **53 502 pacjentów** zdefiniowanych poprzez Metodę II. Wykazano, że łącznie 63,18% pacjentów diagnozowanych z H.20 lub H.30, zostało sprawozdanych wyłącznie jeden raz lub dwukrotnie w ciągu okresu obserwacji. Najczęściej pacjentów klasyfikowano w kodzie ogólnym H20 oraz H20.0, stanowiących odpowiednio 56,2% oraz 51,9% populacji. Najrzadziej rozpoznawano zapalenie tętnicy i ciała rzęskowego spowodowane antygenem soczewkowym (0,79%).

Podobnie jak w przypadku pacjentów identyfikowanych Metodą I przeprowadzono oszacowanie współczynnika chorobowości w przeliczeniu na 100 000 ludności. Dane populacyjne zaczerpnięto z GUS, szacunki dla wszystkich lat mieściły się w średnim zakresie 32 przypadków/100 000 mieszkańców. Z uwagi na wyrównaną liczebność pacjentów w trakcie analizowanego okresu czasu wartości współczynnika były bardziej zbieżne.

Analiza danych dla pacjentów diagnozowanych co najmniej trzykrotnie w porównaniu do populacji ogólnej wskazuje na:

- odmienną dynamikę zmian wielkości populacji chorych, stosując zawężenie ze względu na częstość sprawozdanej diagnozy wskazuje na przesunięcie momentu zmniejszania się populacji oraz znaczne złagodzenie dynamiki w stosunku do populacji ogólnej;
- porównywalne największe odnotowane różnice, które miały miejsce w roku 2020, w którym populacja zmniejszyła się o 12% (17% w przypadku populacji ogólnej);
- bardziej wyraźny wzrost populacji w roku 2021 (+3,89% vs +5,88%);
- zbliżone wartości współczynnika chorobowości.

⁴ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

⁵ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów w podziale na lata i miesiące (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	173	130	133	147	163	158	130	103
lut	188	142	150	176	144	114	123	116
marzec	180	145	159	152	185	147	85	127
kwiecień	166	163	152	146	142	133	53	119
maj	157	136	159	144	129	141	92	128
czerwiec	136	155	143	110	128	130	89	129
lipiec	116	158	156	125	150	109	118	112
sierpień	113	129	148	124	126	162	98	109
wrzesień	146	134	148	130	141	114	104	138
październik	158	142	149	137	148	145	94	139
listopad	110	133	162	144	116	133	79	94
grudzień	145	153	169	143	132	130	100	103
suma	1 618	1 553	1 629	1 485	1 462	1 329	1 011	1 207
dynamika		-4,02%	+4,89%	-8,84%	-1,55%	-9,10%	-23,93%	+19,39%
wsp.epi.	4,205	4,040	4,239	3,864	3,806	3,463	2,642	3,170
suma z WT*	-	-	-	661	382	284	-	-

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{6,7}

* – postępowanie w Wydziale Taryfikacji dotyczy analizy dokumentacji z ograniczonej liczby ośrodków

Dane za lata 2017-2019 wskazują, że na próbce świadczeniodawców przekazujących dane do Agencji triamcynolon podawano w ramach grup:

- B16 zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne (**35%** przypadków) – taryfa ustalona na poziomie 146,69 zł, wartość 6 945 - 8 171 zł;
- B17 zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne (**32%** przypadków) – taryfa ustalona na poziomie 126,00 zł, wartość 5 965 - 7 018 zł oraz
- B84 małe zabiegi witreoretinalne (**10%** przypadków) – brak ustalonej taryfy, wartość 616,00 – 724,00 zł.

Warto podkreślić, że pomimo jednoznacznego wskazania produktów rozliczanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów analiza danych nie wskazuje jednoznacznie czy zastosowano podanie triamcynolonu do ciała szklistego oka czy też jako iniekcję okołogałkową.

Zgodnie z przyjętą definicją pacjenta Metody III, rozumianego jako chorego ze zdiagnozowanym zapaleniem błony naczyniowej oka, u którego sprawozdano świadczenia z rozliczanymi iniekcjami do ciała szklistego oka m.in. triamcynolonu (5.51.01.0002005, 5.51.01.0002011, 5.51.01.0002016-18, 5.51.01.0002023, 5.51.01.0002034, 5.51.01.0002042, 5.51.01.0002072-73, 5.51.01.0002081, 5.51.01.0002083-84, 5.51.01.0002093-95, 5.51.01.0002098, 5.51.01.0002099-100, 5.51.01.0014049, 5.53.01.0001473).

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **9 505 pacjentów**. Porównanie z danymi od WT powinno uwzględniać liczbę świadczeniodawców, w związku z czym należy wskazać, że w bazie SWIAD w roku 2017 produkty jednostkowe rozliczono w 119 podmiotach, w 2018 r. w 127, 118 w 2019 r., dane dla Wydziału Taryfikacji pochodziły od około 70% świadczeniodawców w 2018 r.

⁶ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

⁷ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Podobnie jak w przypadku pacjentów identyfikowanych Metodą I przeprowadzono oszacowanie współczynnika chorobowości w przeliczeniu na 100 000 ludności. Dane populacyjne zaczerpnięto z GUS, szacunki dla wszystkich lat mieściły się w średnim zakresie blisko 4 przypadków/100 000 mieszkańców. Z uwagi na zróżnicowaną liczebność pacjentów w trakcie analizowanego okresu czasu wartości współczynnika mieściły się w zakresie między 2,6-4,2.

Analiza danych dla pacjentów identyfikowanych Metodą III w porównaniu do populacji ogólnej wskazuje na:

- większą dynamikę zmian wielkości populacji, szczególnie porównania 2019/2020 oraz 2020/2021, w przypadku których w 2020 roku odnotowano zmniejszenie populacji niemal o 1/4;
- zdecydowanie bardziej wyraźny wzrost populacji w roku 2021 (+3,89% vs +19,39%);
- zróżnicowane wartości wskaźnika chorobowości.

Tabela 9. Łączna liczba pacjentów w podziale na lata i miesiące (Metoda IV)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	17	37	9	4	8	41	25	34
luty	17	12	9	7	4	49	36	60
marzec	16	22	12	12	11	62	38	61
kwiecień	12	33	12	8	7	25	15	45
maj	2	28	4	11	4	30	18	59
czerwiec	28	14	12	3	14	25	22	45
lipiec	23	19	8	14	46	11	29	58
sierpień	24	22	5	8	22	22	34	61
wrzesień	20	23	9	12	40	27	52	81
październik	14	16	8	12	38	37	51	75
listopad	14	22	10	6	44	31	51	54
grudzień	2	21	10	6	39	34	48	69
suma	103	156	82	81	206	304	308	424
dynamika		+51,46%	-47,44%	-1,22%	+154,32%	+47,57%	+1,32%	+37,66%

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{8,9}

Dane zostały pozyskane poprzez połączenie informacji z bazy procedur z bazą świadczeń. Mając na uwadze, że oceniana technologia stanowi iniekcję doszkliskową implantu z deksametazonem. W oparciu o słownik NFZ w wersji ICD-9 PL 5.62 uznano, że właściwymi kodami procedur dla podania leków do ciała szklistego oka są:

- zabiegi w zakresie ciała szklistego → iniekcja doszkliskowa →
 - rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhAb-VEGF);
 - sterydów;
 - innego leku.

Zgodnie z przyjętą definicją pacjenta Metody IV, rozumianego jako chorego ze sprawozdaną iniekcją doszkliskową leku w ramach produktów kontraktowych właściwych dla okulistyki u pacjentów z rozpoznaniem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **1 338 pacjentów**. W porównaniu do metody III należy wskazać zasadniczą różnicę, polegającą na tym, że dane Metody III ograniczone są do JGP zidentyfikowanych w danych WT, w ramach których realizowano podawanie

⁸ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

⁹ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAid - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

triamcynolonu. Metoda IV wskazuje na rozpowszechnienie podań do ciała szklistego oka u pacjentów, rozumianych jako procedura zgodna z klasyfikacją ICD-9.

Analiza danych dla pacjentów identyfikowanych Metodą IV w porównaniu do populacji ogólnej wskazuje na:

- zupełnie odmienną dynamikę zmian wielkości populacji, od 2018 roku odnotowano zwiększanie się populacji, w dość szybkim tempie;
- liczebność populacji wykazuje dużą zmienność, z wyraźnym trendem wzrostowym.

Tabela 10. Przeżycie pacjentów z rozpoznaniem zapalenia błony naczyniowej oka w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji analizowanej populacji, w latach 2014-2020

populacja		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	ogółem
ogółem	Metoda I	29 643	30 167	28 033	26 942	24 745	23 671	19 648	145 302
	Metoda II	12 501	13 256	13 503	13 415	12 820	12 447	10 977	53 502
	Metoda III	1 618	1 553	1 629	1 485	1 462	1 329	1 011	9 505
żywi odsetek przeżycia	Metoda I	26 085 88,00%	27 118 89,89%	25 672 91,58%	25 262 93,76%	23 623 95,47%	22 984 97,10%	19 438 98,93%	134 957 92,88%
	Metoda II	11 290 90,31%	12 168 91,79%	12 595 93,28%	12 739 94,96%	12 337 96,23%	12 131 97,46%	10 883 99,14%	50 425 94,25%
	Metoda III	1 431 88,44%	1 434 92,34%	1 500 92,08%	1 390 93,60%	1 390 95,08%	1 294 97,37%	999 98,81%	8 925 93,90%

Analizując populację łączną pacjentów z rozpoznaniem zapalenia błony naczyniowej oka, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy (dane o zgonach aktualne na dzień 31.12.2020 r. z uwagi na czas przekazywania danych przez MZ), ogółem ze 145 tys. pacjentów pozostało przy życiu 93%. Patrząc na średnią przeżywalność populacji można uznać, że jest to jednostka chorobowa, charakteryzująca się znikomym wpływem na przeżycie pacjentów.

Uwagę zwraca fakt, że odsetek przeżycia różnił się w zależności od przyjętej metodologii określania liczebności populacji, jednak różnice nie były znaczne, zakres wartości między 93% a 94%.

Tabela 11. Struktura demograficzna pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka, na przestrzeni lat 2014-2021 (Metoda III)

płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	ogółem
kobieta	855	802	887	797	781	707	513	653	5 007
	52,84%	51,64%	54,45%	53,67%	53,42%	53,20%	50,74%	54,10%	52,68%
mężczyzna	763	751	742	688	681	622	498	554	4 498
	47,16%	48,36%	45,55%	46,33%	46,58%	46,80%	49,26%	45,90%	47,32%
suma	1 618	1 553	1 629	1 485	1 462	1 329	1 011	1 207	9 505

Z uwagi na najwyższą wiarygodność danych dla pacjentów identyfikowanych z wykorzystaniem Metody III szczegółowe dane przedstawiono wyłącznie dla tej populacji jednak analiza zestawień dla pozostałych wskazuje na brak różnic w strukturze demograficznej pacjentów w zależności od metodologii identyfikacji. Zapalenie błony naczyniowej oka ogółem w 52,68% przypadków dotyczy kobiet. Udziały płci wśród pacjentów pozostaje na zbliżonym poziomie, nie zidentyfikowano żeby udział którejś z płci wykazywał trend zmian.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja kodowania oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

Tabela 12. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ (Metoda III)

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Ogółem
01	93	92	97	89	92	91	78	100	635
02	110	123	105	96	95	75	60	71	627
03	136	97	94	98	101	75	74	66	607
04	37	36	30	30	24	37	26	21	213
05	104	71	74	84	84	84	78	99	569
06	72	76	66	76	64	70	51	68	472
07	248	259	337	270	279	233	148	155	1 575
08	15	16	23	16	24	17	3	7	109
09	140	109	124	96	92	91	75	81	698
10	55	61	59	69	55	44	38	41	368
11	91	94	84	57	64	53	40	44	474
12	300	256	308	291	274	240	174	243	1 766
13	80	98	77	77	69	68	65	77	526
14	38	36	28	27	28	19	15	17	188
15	100	117	116	94	112	113	74	105	705
16	21	21	24	29	23	33	21	21	175
Suma	1 618	1 553	1 629	1 485	1 462	1 329	1 011	1 207	9 505

Najwięcej pacjentów było diagnozowanych w województwach świętokrzyskim, mazowieckim oraz wielkopolskim. Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość określona przez wykorzystanie konkretnych produktów jednostkowych wahała się od 0,72 przypadku /100 000 mieszkańców w województwie opolskim do 6,35 przypadku /100 000 mieszkańców w województwie świętokrzyskim. Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu zapalenia błony naczyniowej oka w Polsce.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów nowodiagnozowanych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka na przestrzeni lat 2014-2021 (Metoda III)

rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
liczba pacjentów	1 618	1 383	1 391	1 195	1 172	1 017	771	958
X	47,25	46,38	46,96	46,50	48,25	46,92	47,00	46,96
SD	22,03	21,39	21,62	22,43	22,06	22,75	22,41	22,38
95% CI	(46,17; 48,32)	(45,25; 47,5)	(45,82; 48,09)	(45,23; 47,77)	(46,99; 49,51)	(45,52; 48,32)	(45,42; 48,59)	(45,54; 48,38)
M	49	47	48	47	51	46	48	48,5
max	92	96	95	92	94	92	95	92

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Przyjmując rok 2014 jako rok bazowy, ponad 1,6 tys. pacjentów było już zdiagnozowanych, liczba nowodiagnozowanych pacjentów z roku na rok zmniejszała się. W 2015 roku zdiagnozowanych zostało 1,4 tys. pacjentów, z kolei w roku 2020, odnotowano 771 nowodiagnozowanych pacjentów. W roku 2021 liczba pacjentów nowodiagnozowanych wzrosła – 958 przypadków. Charakterystyka diagnozowanych pacjentów wykazuje wysoką stabilność i homogeniczność. Mediana wieku nowodiagnozowanych wyniosła między 46 a 51 lat, ze średnią wartością w zakresie 46-48. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano średnią na poziomie $46,96 \pm 22,38$ roku życia (95% CI: 45,54; 48,38). Zakres wiekowy diagnozowanych pacjentów obejmował zarówno dzieci jak i osoby w wieku podeszłym.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Problem ustalenia stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów z populacji docelowej jest złożony, głównie z powodu rozliczania produktów leczniczych stosowanych w okulistyce w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Mając na uwadze powyższe wystąpiono do Wydziału Taryfikacji o zawartość JGP okulistycznych zawierających iniekcje doszkliskowe leków. Dodatkowo przeprowadzono analizę refundacji aptecznej, poprzez identyfikację technologii stosowanych przez pacjentów z przepisu lekarza w aptecce na receptę. Przyjęto definicję pacjenta zgodnie z założeniami Metody I, czyli pacjenta u którego postawiono diagnozę związaną z zapaleniem błony naczyniowej oka – kod główny H20 wraz z podkodami oznaczający zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz H30 wraz z podkodami oznaczający zapalenie naczyniówki i siatkówki.

Analiza JGP (zakres lat 2017-2019):

- spośród wszystkich zarejestrowanych produktów zawierających acetonid triamcynolonu stosowano KENALOG, który wskazany jest m.in. do stosowania w podaniu domięśniowym lub dostawowym we współczulnym zapaleniu oka, zapaleniu tętnicy skroniowej, zapaleniu błony naczyniowej oka i stanach zapalnych oka nieodpowiadających na stosowanie miejscowych kortykosteroidów;
- bewacyzumab (AVASTIN i generyki), który refundowany jest off-label w leczeniu obrzęku płamki w przebiegu cukrzycy, jednak z uwagi na wspólny cel terapeutyczny z ocenianym wskazaniem oddziaływania na płamkę żółtą oka, bewacyzumab, będący substancją czynną leku Avastin znajduje zastosowanie w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka. Uwagę zwraca jednak zapis w aktualnej ChPL, w którym donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą;
- aflibercept (EYLEA) oraz ranibizumab (LUCENTIS), które są przeznaczone wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego do stosowania u dorosłych m.in. w celu leczenia zaburzeń widzenia związanych z nieprawidłowościami naczyniowymi, cukrzycą lub procesem neowaskularyzacji;

- deksametazon, stosowany w ostrych i przewlekłych alergicznych i zapalnych procesach obejmujących gałkę oczną, po zabiegach operacyjnych i urazach, w których doszło do przebiccia gałki ocznej oraz w późnych stanach po oparzeniach;
- zidentyfikowano również podanie licznych produktów leczniczych zawierających antybiotyki różnej klasy terapeutycznej oraz leki przeciwbólowe.

Analiza refundacji aptecznej (zakres lat 2014-2020):

- leki antycholinergiczne do stosowania do oczu w diagnostyce okulistycznej - do porażenia akomodacji oraz w stanach przedoperacyjnych i pooperacyjnych (stosowane przez 35% pacjentów);
- leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu, beta-adrenolityki do stosowania do oczu, analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone, refundowane w ramach trzech grup limitowych, do stosowania w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (stosowane łącznie przez blisko 1/3 pacjentów);
- kortykosteroidy do stosowania ogólnego w tym hydrokortyzon, triamcynolon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, fludrokortyzon, zarejestrowane do stosowania m.in. w chorobach oka takich jak zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki (zrefundowane u 21% pacjentów);
- niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu – diklofenak, wskazane do stosowania w okresie okołoperacyjnym, zarówno do hamowania rozszerzenia źrenicy jak i zapobiegania stanom zapalnym po naruszeniu ciągłości błony naczyniowej oka (wykorzystywane u 20% pacjentów).

3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Problem określenia wysokości refundacji u pacjentów rozwiązano przedstawiając dane dotyczące realizacji świadczeń w zależności od metodologii identyfikacji pacjentów wraz z oszacowaną wartością średnią przypadającą na pacjenta. Z uwagi na specyfikę grupy docelowej, w której pacjenci w krótkim okresie czasu wykorzystują zasoby systemu (w odróżnieniu od chorób przewlekłych lub onkologii kiedy pacjenci latami obserwowani są w ramach systemu opieki zdrowotnej) przedstawiono średnią kwotę refundacji na pacjenta niezależnie od okresu obserwacji (bez przeliczania na pacjentorok lub pacjentomiesiąc terapii). Dane dotyczące wykorzystania refundacji aptecznej przedstawiono niezależnie wykorzystując pełen zakres danych.

Świadczenia opieki zdrowotnej

Tabela 14. Refundacja świadczeń opieki zdrowotnej u pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka, na przestrzeni lat 2014-2021 w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji pacjentów

Rok	Metoda I		Metoda II		Metoda III		Metoda IV	
	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość	I.pts.	wartość
2014	29 643	13 344 980,72 zł	12 501	6 856 671,52 zł	1 618	4 133 352,58 zł	103	206 888,32 zł
2015	30 167	12 581 791,03 zł	13 256	6 488 194,57 zł	1 553	3 914 037,75 zł	156	259 953,84 zł
2016	28 033	12 904 637,54 zł	13 503	7 006 359,91 zł	1 629	4 223 513,12 zł	82	153 192,00 zł
2017	26 942	12 158 664,05 zł	13 415	6 486 289,99 zł	1 485	3 815 250,63 zł	81	218 810,91 zł
2018	24 745	12 694 716,38 zł	12 820	6 844 771,77 zł	1 462	3 930 550,41 zł	206	524 925,35 zł
2019	23 671	12 853 366,12 zł	12 447	7 060 822,96 zł	1 329	3 753 034,73 zł	304	505 745,31 zł
2020	19 648	12 074 026,17 zł	10 977	6 655 098,57 zł	1 011	2 823 824,30 zł	308	446 579,19 zł
2021	20 413	16 062 769,72 zł	11 622	9 023 554,82 zł	1 207	3 504 807,23 zł	424	792 999,01 zł
Suma	145 302	104 674 951,72 zł	53 502	56 421 764,11 zł	9 505	30 098 370,75 zł	1 338	3 109 093,93 zł
śr./pts	720,40 zł		1 054,57 zł		3 166,58 zł		2 351,81 zł	

I.pts. – liczba pacjentów rozumiana jako unikalny numer PESEL spełniający zadane kryteria

wartość – suma wartości refundacji udzielonej przez NFZ świadczeniobiorcom, rozumiana jako wartość sprawozdawana i rozliczona

śr./pts. – wartość średniego całkowitego obciążenia budżetu w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta według zadanych kryteriów

Szczegółowa analiza danych potwierdziła, że dobór pacjentów zgodnie z predefiniowanym kluczem selekcji w oparciu o liczbę zrealizowanych świadczeń, właściwie rozpoznanie główne oraz produkt jednostkowy, prowadzi do wyłonienia pacjentów rzeczywiście borykających się z daną jednostką chorobową jaka jest zapalenie błony naczyniowej oka. Niejasne pozostaje jednak jakie może być faktyczne rozpowszechnienie problemu w społeczeństwie, głównie z powodu braku jednoznacznej klasyfikacji pacjenta do analizowanego problemu zdrowotnego. Mając również na uwadze strukturę rozpoznań raportowaną u pacjentów przyjmujących triamcynolon w podaniu okulistycznym uwagę zwraca wysoka heterogeniczność kodowania rozpoznań głównych i współistniejących w tej grupie pacjentów. Wartość raportowana przez Metodę IV jest ograniczona wyłącznie do świadczeń, w ramach których sprawozdano wykonanie konkretnej procedury zgodnie z zadaniem zakresem, mimo to średni koszt na pacjenta pozostaje na poziomie bliższym Metody III niż II.

Mając na uwadze raportowane dane liczebności w ujęciu miesięcznym, analizę trendów zmian oraz wielkość refundacji można uznać, że liczba pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka wymagająca leczenia wynosi między 400 a 1200 pacjentów rocznie. Ze względu na rok 2020, w którym odnotowano wartości odstające na obecną chwilę prognozowanie rocznej wielkości populacji wiąże się z krytycznie niską wiarygodnością.

Średni całkowity koszt leczenia pacjenta z zapaleniem błony naczyniowej oka wyniósł 3 166,58 zł. Zawężając analizę na ostatni w pełni sprawozdany rok 2021 roku średni koszt refundacji wyniósł **2 903,73 zł** z odchyleniem standardowym na poziomie 3266,42. Skonstruowano przedział ufności dla średniej na poziomie 95%, który zawarł się między 2 719,46 zł a 3 088,01 zł. Mediana wyniosła 2 339,00 zł, zakres wartości między 189,00 zł a 49 519,00 zł. Średnia kwota produktu jednostkowego, w którym realizowano iniekcję doszklistkową w 2021 r. wyniosła **986,05 zł** 95% CI (879,85; 1092,25).

Tabela 15. Refundacja produktów jednostkowych u pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka, zgodnie z definicją Metody III w podziale na produkt jednostkowy (wybrane)

Produkt jednostkowy	Liczba pacjentów	Suma refundacji	jedn./pts.	ref./pts.
B98 leczenie zachowawcze okulistyczne	5 963	16 230 395,21 zł	1,26	2 721,85 zł
B98A leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	3 086	7 918 927,34 zł	1,22	2 566,08 zł
P49 leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.	464	2 147 402,06 zł	1,99	4 628,02 zł
B16 zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne*	133	1 216 598,12 zł	1,10	9 147,35 zł
B17 zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne*	159	1 171 189,21 zł	1,05	7 365,97 zł
leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.	97	333 232,40 zł	1,40	3 435,39 zł
B16G zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne*	25	247 818,86 zł	1,04	9 912,75 zł
B73 średnie zabiegi w jaskrze i na naczyniówce*	78	224 727,64 zł	1,06	2 881,12 zł
B72 duże zabiegi w jaskrze i na naczyniówce*	22	130 700,80 zł	1,00	5 940,95 zł
B84 małe zabiegi witrektomii*	127	129 761,36 zł	1,41	1 021,74 zł
B17G zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii, w tym wieloproceduralne*	16	124 785,60 zł	1,00	7 799,10 zł
B42 duże zabiegi na oczodole i aparacie łzowym*	7	59 838,00 zł	1,00	8 548,29 zł
znieczulenie ogólne lub dożylnie u dziecka	130	49 637,91 zł	1,43	381,83 zł
B94 inne procedury w zakresie oka*	199	43 476,06 zł	1,14	218,47 zł
Suma końcowa	9 505	30 098 370,75 zł	1,41	3 166,58 zł

* – oznacza procedury zabiegowe

jedn./pts. – średnia liczba jednostek danego świadczenia przeliczona na pacjenta, rozumiana jako krotność sprawozdawana

ref./pts. – wartość średnia świadczeń w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Zgodnie z przyjętą definicją Metody III w ujęciu kwotowym największe obciążenie generowali pacjenci w grupy B98, najczęściej udzielano świadczenia P49, średnia wartość na pacjenta była najwyższa w przypadku świadczeń B16G. Analiza danych wykazała, że w zależności od rozliczonego JGP obciążenie płatnika w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta różni się w sposób znaczący, średnie wartości mieściły się w zakresie od 218,47 zł do 9 912,75 zł, jak wykazano uprzednio rozrzut danych był istotny. Należy zwrócić uwagę, że aktualnie, zgodnie z danymi Wydziału Taryfikacji 77% pacjentów, u których realizowane jest podanie triamcynolonu do ciała szklistego oka lub okołogałkowo rozliczanych jest w ramach B16, B17 i B84.

W związku z trwającym do 16.05.2022 r. stanem pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 przeanalizowano również rozpowszechnienie wykorzystania produktów kontraktowych finansowanych przez NFZ jako świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19. Z uwagi na fakt, iż produkt ten został wprowadzony do bazy w 2021 roku, analiza odnosi się wyłącznie do jednego roku.

Analiza dodatkowa wykazała, że u 16 pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka doszło do wykonywania świadczeń w trakcie potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Największe obciążenie generowały hospitalizacje u pacjentów z saturacją $\geq 95\%$, rozliczono łącznie 59 osobodni u 7 pacjentów (330 zł za każdą dobę hospitalizacji). U jednego pacjenta z zapaleniem błony naczyniowej oka sfinansowano pięciodobowy turnus rehabilitacyjny postCOVID.

Program B.105 Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)

Od stycznia 2020 roku sprawozdawane są produkty jednostkowe finansowane w ramach programu lekowego B.105 w pełni zgodnym z aktualnie wnioskowanym, gdzie dostępna jest jedna technologia lekowa – adalimumab. Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy włączenia deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego oka do

programu B.105 za zasadne uznano przedstawienie aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z tytułu finansowania świadczeń w ramach wspomnianego programu lekowego.

Tabela 16. Finansowanie programu lekowego B.105

produkt	2020			2021		
	l.pts	wartość	cena/jedn.	l.pts	wartość	cena/jedn.
5.08.09.0000001 adalimumabum - inj. 1 mg	11	58 398,69 zł	8,39 zł	24	102 522,40 zł	6,73 zł
5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	10	7 030,40 zł	108,16 zł	24	15 575,04 zł	108,16 zł
5.08.07.0000023 kwalifikacja do leczenia w programie	9	3 042,00 zł	338,00 zł	2	676,00 zł	338,00 zł
5.08.08.0000130 diagnostyka	10	16 082,61 zł	2 574,00 zł	20	36 015,92 zł	2 574,00 zł
suma	12	84 553,70 zł	-	24	154 789,37 zł	-

Zgodnie z funkcjonującymi zapisami programu, do leczenia adalimumabem kwalifikowani są pacjenci ≥ 18 r.ż., z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których nieskuteczne było osiągnięcie stadium choroby nieaktywnej przy wykorzystaniu prednizolonu lub konieczne było zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby, albo wystąpiły przeciwwskazania lub objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Pomimo obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej od września 2019 roku, pierwsze podanie adalimumabu sprawozdano 27 stycznia 2020 r. W ciągu dwóch lat funkcjonowania do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka adalimumabem zakwalifikowano łącznie 24 pacjentów (15 kobiet [62,5%]), w średnim wieku 37 lat (zakres 20-67). Łączna kwota refundacji na leczenie populacji pacjentów włączonych do programu wyniosła 155 tys. zł. Podania adalimumabu realizowano w trybie ambulatoryjnym.

Baza refundacji aptecznej

Przyjęto dwa podejścia analizy refundacji aptecznej u pacjentów z populacji docelowej. Pierwsze podejście zakłada sprawozdanie ogólnej wartości refundacji dla pacjenta określonego identycznie jak w Metodzie I. W drugim podejściu przedstawiono analizę wykorzystania zasobów z poszczególnych grup terapeutycznych. Z uwagi na fakt, że baza populacji identyfikowanej z zapaleniem błony naczyniowej oka ma znaczne rozmiary zwrócono również uwagę na pojawiające się środki lecznicze charakterystyczne dla chorób przewlekłych z zakresu kardiologii (znaczna suma refundacji z tytułu finansowania produktów leczniczych stanowiących wsparcie dla minimalizacji skutków ucieczki potasu), diabetologii (ilościowo jedna z największych kategorii – paski do glukometru oraz preparaty insulin). Nie przedstawiano analiz wykorzystania produktów z innych grup terapeutycznych niż tych związanych z okulistyką.

Tabela 17. Refundacja produktów leczniczych w ramach wykazu A u pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka, zgodnie z definicją Metody I

rok	liczba pacjentów	suma ilość opk.	suma refundacja	opk./pts.	ref./pts.
2014	26 910	754 103,34	14 795 622,94 zł	28,02	549,82 zł
2015	27 467	756 080,88	15 006 726,27 zł	27,53	546,35 zł
2016	25 535	728 483,29	15 304 976,44 zł	28,53	599,37 zł
2017	24 540	781 317,97	17 497 717,66 zł	31,84	713,03 zł
2018	22 425	743 632,86	17 375 184,40 zł	33,16	774,81 zł
2019	21 422	714 275,98	16 924 269,25 zł	33,34	790,04 zł
2020	17 434	566 127,31	13 649 006,71 zł	32,47	782,90 zł
suma końcowa	121 933	5 044 021,64	110 553 503,67 zł	41,37	906,67 zł

opk /pts. – średnia liczba zrefundowanych opakowań, rozumiana jako ilość sprawozdawana

ref /pts. – wartość średnia refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Łącznie na 133 571 pacjentów identyfikowanych Metodą I do końca 2020 roku (ze względu na inny zakres danych bazy LEK wobec SWIAD) z refundacji aptecznej skorzystało 127 933 (91,29%) pacjentów. Zauważalne jest, że średnia kwota udzielonej refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta z roku na rok wykazuje tendencję rosnącą. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku w bazie LEK – 2020, średnia kwota wyniosła 782,90 zł na pacjenta, u którego zrefundowano około 32 opakowań. Zważywszy na łączną liczbę pacjentów z refundacji aptecznej korzystało coraz mniej pacjentów, co odpowiada dynamice zmian populacji raportowanej uprzednio.

Tabela 18. Refundacja grup terapeutycznych u pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka

	liczba pts.	ilość opk.	suma refundacji	opk./pts.	ref./pts.	udział refundacja	udział populacja
leki antycholinergiczne do stosowania do oczu	41 189	77 183,50	786 575,04 zł	1,87	19,10 zł	0,71%	33,78%
kortykosteroidy do stosowania ogólnego	25 784	130 798,90	1 447 032,34 zł	5,07	56,12 zł	1,31%	21,15%
diklofenak	24 601	50 074,00	686 427,54 zł	2,04	27,90 zł	0,62%	20,18%
inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	17 713	268 361,00	7 336 279,66 zł	15,15	414,17 zł	6,64%	14,53%
analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	10 678	95 279,00	4 136 847,64 zł	8,92	387,42 zł	3,74%	8,76%
beta-adrenolityki do stosowania do oczu	5 341	34 180,00	141 328,41 zł	6,40	26,46 zł	0,13%	4,38%
antybiotyki aminoglikozydowe do stosowania do oczu	1 681	2 211,00	7 849,69 zł	1,32	4,67 zł	0,01%	1,38%

opk /pts. – średnia liczba zrefundowanych opakowań, rozumiana jako ilość sprawozdawana

ref /pts. – wartość średnia refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Największy udział w leczonej populacji pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka identyfikowanych zgodnie z przyjętą Metodą I miały leki antycholinergiczne do stosowania do oczu. Do grupy należą tropikamid i atropina, które wskazane są do stosowania w diagnostyce okulistycznej - do wziernikowania dna oka oraz w stanach przedoperacyjnych, wymagających zastosowania krótko działającego środka rozszerzającego źrenicę. Jest to grupa leków w pełni uzasadniona w analizowanej populacji docelowej. Średnio na pojedynczego pacjenta przypadało około dwóch opakowań, za kwotę 19,10 zł z perspektywy NFZ. Pod względem kwotowym, największy udział w refundacji całkowitej u pacjentów miały inhibitory anhidrazy węglanowej oraz leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu. Do tej grupy zalicza się dorzolamid, brynzolamid, timolol i brymonidyna. Wymienione substancje czynne są wskazane do redukcji zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca. Sugeruje to, że u części pacjentów stosowane jest leczenie przeciwjaskrowe, prawdopodobnie u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka może być to leczenie ordynowane poza wskazaniami rejestracyjnymi. Z uwagi na fakt, że interwencje w obrębie ciała szklistego oka indukują wyższe ciśnienia, zlecenie stosowania przez pacjentów leczenia obniżającego ciśnienie jest zasadnym postępowaniem profilaktycznym powikłań, związanych z procedurami. Łącznie refundacja z tytułu finansowania produktów leczniczych umieszczonych na wykazie A, charakterystycznych dla okulistyki wyniosła 13,2% ogólnego stanu finansowania w analizowanej populacji pacjentów.

Przeanalizowano również bazę pod kątem możliwej refundacji produktu leczniczego Ozurdex w aptece na receptę, jako lek spoza obwieszczenia w latach 2013-2020. Przyjęto kryteria wyszukiwania zarówno dla nazwy, EAN, jak i substancji czynnej.

Tabela 19. Kryteria wyszukiwania produktu leczniczego w bazie refundacji aptecznej

EAN	nazwa	ATC	substancja	dawka	opakowanie	postać	producent	kraj	produkt złożony
05909990796663	OZURDEX	S01BA01	deksametazon	0,7 mg	1 implant w aplikatorze	implant	ALLERGAN	IRLANDIA	N

W bazie zidentyfikowano, że w latach 2013-2020 zrefundowano dwa opakowania produktu leczniczego Ozurdex, jedno opakowanie w sierpniu 2016 roku za kwotę 5 5640,32 zł, drugie w styczniu 2017 roku za kwotę 4 850,00 zł. Dla żadnego z opakowań nie odnotowano dopłaty po stronie pacjenta (refundacja 100%).

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinie do 5 ekspertów klinicznych, uzyskano trzy odpowiedzi. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Tabela 20. Liczebność populacji według ankietowanego eksperta klinicznego

Zapalenie błony naczyniowej – część tylna, pośrednia lub cała błona naczyniowa			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. Tomasz Żarnowski			
50/ 100 tys. mieszkańców	10-20/ 100 tys.	20%	brak danych
prof. Marek Rękas			
5-6/100.000	szacuje się 760 nowych zachorowań w Polsce (2/100.000 mieszkańców) 70% rozwinię obrzęk	ok 60% pacjentów z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej lub pośredniej rozwinię obrzęk w plamce zagrażający widzeniu	https://eyew.ki.aao.org Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 May;129(5):545-53.. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220619. Massa H, Georgoudis P, Panos GD. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature. Ther Deliv. 2019 Jun 1;10(6):343-351. Epub 2019 Jun 11. PMID:31184554.
prof. Anna Machalińska			
około 38 na 100 000 osób, co odpowiada liczbie 11 982 dorosłych chorych w Polsce	-	odnosząc się do szacunków wykonywanych przed wprowadzeniem leku Humira®, gdzie obliczono, iż do leczenia systemowego zgodnie z wytycznymi kwalifikuje się 16,31% spośród wszystkich chorych na ZBN należy założyć iż pozostały odsetek pacjentów, tj. 83,69% (około 10 064 osób) kwalifikuje się do sterydoterapii miejscowej	szacunki własne na podstawie analizy problemu decyzyjnego dla preparatu Humira® (adalimumab)

Odpowiedzi udzielone przez ekspertów cechują się wysoką niejednorodnością, epidemiologię wskazano na poziomie między 5-50/100 000 mieszkańców. Porównując uzyskane dane do wyników badania rzeczywistej praktyki, oszacowane wskaźniki dla najbardziej wiarygodnej populacji są bliskie odpowiedzi prof. Rękasa.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<https://pto.com.pl/>);
- The Royal College of Ophthalmologists (<https://www.rcophth.ac.uk/>);
- American Academy of Ophthalmology (<https://www.aaopt.org/>);
- American-European Congress of Ophthalmic Surgery (AECOS) (<https://aecosurgery.org/>);
- European Society of Retina Specialists (<https://euretina.org/>);
- Chinese Ophthalmological Society (<https://apaophth.org/chinese-ophthalmological-society/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono 23 maja 2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli.

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO 2018 (Polska)	<p>Wytyczne leczenie nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej</p> <p>Obowiązuje indywidualne podejście terapeutyczne zależne od lokalizacji zapalenia, towarzyszących manifestacji ogólnoustrojowych choroby autoimmunologicznej, współistnienia innych chorób ogólnoustrojowych, wieku pacjenta, obecnych powikłań okulistycznych zapalenia oraz działań niepożądanych leków.</p> <p>(...) Główne linie terapeutyczne leczenia ogólnoustrojowego:</p> <p>1. <u>Pierwsza linia terapeutyczna – steroidy</u></p> <p>(...) b. Rodzaj leku, dawkowanie oraz droga podania zależą od lokalizacji, stopnia nasilenia zapalenia i stanu pacjenta. (...)</p> <p>d. Preferowane stosowanie prednisonu lub prednisolonu;</p> <p>h. W ciężkich postaciach można rozpocząć leczenie od podawania steroidów dożylnie (...), z następczą kontynuacją leczenia steroidami doustnymi.</p> <p>2. <u>Druga linia terapeutyczna – konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące</u> (m.in. metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, takrolimus)</p> <p>3. <u>Trzecia linia terapeutyczna - leki biologiczne</u></p> <p>a. Monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu (ang. anty - tumor necrosis factor – anty - TNF): adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol</p> <p>b. Interferony</p> <p>c. Lek skierowany przeciwko powierzchniowym antygenom limfocytów: rytuksymab (CD-20)</p> <p>d. Inne leki antycytokinowe: anakinra (IL-1), daclizumab (IL-2R), tocilizumab (IL-6R), sekukinumab (IL-17), gevokizumab (IL-1 β)</p> <p>Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej:</p> <p>Leczenie podejmuje się przy udokumentowanym spadku ostrości wzroku i w razie wystąpienia obrzęku torbielowatego siatkówki, wskazana jest regularna kontrola i indywidualne zalecenia terapeutyczne.</p> <p><u>Leczenie pierwszego wyboru:</u></p> <p>- steroidy w iniekcjach okołogałkowych preparatów depot: metylprednisolon(DepoMedrol) 40mg nie częściej niż co 1 mies, triamcinolon 40mg (prep. Volon A, Triamhexal, Kenalog) nie częściej niż co 3 miesiące; niesteroidowe leki przeciwzapalne w kroplach 3xdz</p> <p><u>Leczenie drugiego wyboru:</u></p> <p>- steroidy doustnie np. prednison lub deflazakort na początku 1mg/kg, potem w dawkach podtrzymujących ok. 18- 12 mg/dobę</p> <p><u>Leczenie powikłań - torbielowaty obrzęk siatkówki:</u></p> <p>-iniekcje okołogałkowe steroidów, iniekcje triamcinolonu do komory ciała szklonego, implanty deksametazonu do komory ciała szklonego</p> <p>-niesteroidowe krople przeciwzapalne 3xdz, acetazolamid p.o. we wczesnym stadium</p> <p>-w przypadkach opornych na leczenie doszkliskowe iniekcje leków anty-VEGF (...)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zapalenie błony naczyniowej w nieinfekcyjnych chorobach układowych</p> <p>Wytyczne wymieniają iniekcje okołogałkowe lub doszkliskowe leków sterydowych jako leczenie miejscowe w przebiegu poniższych chorób:</p> <p><u>Sarkoidoza - leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sterydy w kroplach- częstotliwość zależna od nasilenia objawów, zwykle terapia długotrwała - mydriatyki-cykloplegiki - iniekcje okołogałkowe preparatów steroidów typu depot: Depomedrol, triamcinolon 40 mg stosuje się w leczeniu części pośredniej błony naczyniowej i w torbielowatym obrzęku płamki <p><u>Stwardnienie rozsiane – leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -sterydy w kroplach i mydriatyki- cyklopleg ki wystarczają w leczeniu przewlekłego zapalenia tęczówki -sterydy długo działające –triamcinolon 40mg w iniekcjach okołogałkowych w zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej, w ciężkich przypadkach triamcinolon do komory ciała szklistego 20mg (Vitreal), implanty biodegradowalne deksametazonu do komory ciała szklistego(Ozurdex 700µg) <p><u>Zespół oszronionych gałęzi (pierwotne zapalenie naczyń siatkówki) - leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - iniekcje okołogałkowe steroidów depot <p><u>Rzadkie idiopatyczne zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej:</u></p> <p><u>zespoły białych punktów/ retiochoroidopatia typu birdshot – leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sterydy w kroplach przy objawach zapalenia tęczówki - sterydy okołogałkowo jako leczenie wspomagające <p><u>ostra tylna plackowata epiteliopatia barwnikowa – leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ewentualna iniekcja okołogałkowa steroidu przy dużym spadku ostrości wzroku <p><u>wielogniskowe zapalenie siatkówki i naczyńiówki z zapaleniem całej błony naczyniowej - leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -sterydy w kroplach i iniekcje okołogałkowe steroidów <p><u>choroidopatia pelzająca – leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wspomagająco iniekcje okołogałkowe steroidów w postaci depot <p><u>zapalenie współczulne – leczenie miejscowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sterydy w kroplach, iniekcje okołogałkowe steroidów - mydriatyki-cykloplegiki - leczenie jaskry wtórnej <p><u>Zespół Vogta-Koyanagiciego- Harady – leczenie pierwszego wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sterydy ogólnie: prednison 1mg/kg/d ze stopniową redukcją dawki- zwykle dobra odpowiedź na steroidoterapię - sterydy miejscowo w kroplach, okołogałkowe iniekcje steroidów - mydriatyki-cykloplegiki <p>Nie wskazano siły zaleceń i jakości dowodów.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania adalimumabu i deksametazonu w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab jest zalecany jako opcja w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka w tylnym odcinku oka u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroidy, tylko jeśli występuje: <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba (czyli obecne zapalenie oka) i • niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leki immunosupresyjne i • choroba ogólnoustrojowa lub choroba dotyczy obu oczu (lub 1 oko jest dotknięte, jeśli drugie oko ma słabą ostrość wzroku) i • pogorszenie widzenia z wysokim ryzykiem ślepoty (na przykład ryzyko ślepoty podobne do obserwowanego u osób z obrzękiem płamki żółtej). (...) • Implant doszkliskowy zawierający deksametazon jest zalecany jako opcja leczenia niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka w tylnym odcinku oka u dorosłych, tylko jeśli występuje: <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba (czyli obecne zapalenie oka) i • pogorszenie widzenia z ryzykiem ślepoty.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>DOG BAD 2014 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów) oraz Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne) dotyczące zapalenia pośredniej części błony naczyniowej</p> <p>Leki podawane miejscowo (iniekcje okołogałkowe lub doszklistkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • acetonid triamcynolonu (EBM Ib) <p>w przypadku terapii jednostronnej leczenie pierwszego wyboru stanowi podawanie leku okołogałkowo; iniekcje doszklistkowe wykonuje się w drugiej kolejności i tyko w przypadku ciężkiego przebiegu choroby; okres działania leku jest ograniczony.</p> <ul style="list-style-type: none"> • implant uwalniający deksametazon (Ozurdex®, 0,7 mg substancji czynnej) (EBM Ib) <p>W Niemczech lek jest dopuszczony do stosowania wewnątrzgałkowego w przypadku niezakaźnego zapalenia tylnej części błony naczyniowej (wskazanie obejmuje także zapalenie pośredniej części błony naczyniowej); jest zalecany wyłącznie w przypadku ciężkiego przebiegu zapalenia z powikłaniami zagrażającymi widzeniu; czas działania leku ogranicza się do kilku miesięcy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • implant uwalniający fluocynolon (Retisert®, 590 µg acetonidu fluocynolonu) (EBM Ib) <p>Okres działania leku wynosi około trzech lat; jest dopuszczony do użytku w Stanach Zjednoczonych, ale w Europie nie został zarejestrowany; można go stosować wyłącznie w terapii ratunkowej, kiedy przebieg zapalenia jest szczególnie ciężki, wszelkie dostępne alternatywne sposoby leczenia wyczerpano lub gdy ich zastosowanie jest przeciwwskazane; przed wszczęciem implantu należy uwzględnić znaczący odsetek działań niepożądanych ze strony oczu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iluvien® (190 µg acetonidu fluocynolonu) <p>Lek dopuszczono w Niemczech do stosowania w iniekcjach doszklistkowych w przypadku przewlekłego cukrzycowego obrzęku płamki, który nie odpowiada na leczenie lub niedostatecznie odpowiada na inne sposoby leczenia; jak dotąd nie opublikowano żadnych danych na temat stosowania leku w przypadku zapalenia błony naczyniowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory śródbłonkowego czynnika wzrostu (anty-VEGF) <p>Stosowane są w leczeniu towarzyszącego obrzęku płamki, wskazane zwłaszcza w przypadku nadciśnienia ocznego wywołanego przyjmowaniem kortykosteroidów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • sirolimus <p>Obecnie podawany w iniekcjach wewnątrzgałkowych w specjalnie opracowanym składzie wyłącznie w ramach badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat <p>Istnieje niewiele opublikowanych badań dotyczących jego stosowania; sukces terapeutyczny jest ograniczony w czasie; można go podawać wyłącznie w ramach terapii ratunkowej w przypadku zapalenia o szczególnie ciężkim przebiegu.</p>
<p>DOG BAD 2015 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Niemiecki Związek Lekarzy Okulistów) oraz Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne) dotyczące doszklistkowego leczenia obrzęku płamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</p> <p>6.1. Leczenie zapalenia błony naczyniowej z obrzękiem płamki</p> <p>W aktywnej fazie wszystkich form ZBN najważniejsze jest leczenie ewentualnej choroby ogólnej i zapalenia wewnątrzgałkowego. O wyborze leków przeciwzapalnych stosowanych miejscowo lub ogólnie decyduje rodzaj i przebieg ZBN, odpowiedź na dotychczasową terapię, ewentualne powikłania i indywidualne przeciwwskazania do stosowania niektórych leków.</p> <p>Jeśli obrzęk płamki powstaje w ostrej fazie zapalenia, równolegle należy rozpocząć leczenie zapalenia wewnątrzgałkowego oraz celowaną terapię obrzęku płamki.</p> <p>W przypadku utrzymującego się obrzęku leczenie należy kontynuować nawet po ustąpieniu stanu zapalnego.</p> <p>6.2. Leczenie torbielowatego obrzęku płamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej</p> <p>6.2.1. Pierwszy etap terapii</p> <p>Terapię można rozpocząć od podania acetazolamidu ogólnie, o ile nie ma przeciwwskazań lub ograniczeń do jego stosowania. (...)</p> <p>6.2.2. Drugi etap terapii</p> <p>Następny etap w leczeniu obrzęku płamki stanowi okołogałkowa iniekcja triamcynolonu (20–40 mg). Efekt terapeutyczny powinien nastąpić po 6 tygodniach. Jeśli po tym czasie stwierdza się poprawę, ale obrzęk nie ustąpił całkowicie, można powtórnie wykonać iniekcję.</p> <p>Alternatywnie można wprowadzić ogólną terapię GKS. (...)</p> <p>6.2.3. Trzeci etap terapii</p> <p>Jeśli obrzęk płamki nie ulegnie zmniejszeniu, należy podawać GKS lub inhibitory VEGF doszklistkowo. [Zgodnie z zaleceniami DOG i BVA].</p> <p>W pierwszej kolejności wykonuje się doszklistkową iniekcję GKS jednorazowo. Obecnie wykorzystuje się dopuszczony do obrotu implant zawierający deksametazon. Lek działa zazwyczaj 3–5 miesięcy i można go podać powtórnie. W przypadku afakii i uszkodzenia więzadełek rzęskowych, kiedy istnieje ryzyko przemieszczenia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>się implantu do komory przedniej, alternatywnie można stosować triamcynolon. Triamcynolon nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu i podaje się go wyłącznie off-label.</p> <p>Inhibitory VEGF należy podawać w przypadku nadciśnienia ocznego, jaskry lub stwierdzonego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołanego steroidami, a także u młodych pacjentów bez starcowzroczności, ponieważ – w porównaniu z podawanymi doszkliskowo GKS – ich niepożądany wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe i rozwój zaćmy jest mniejszy. Skuteczność bewacyzumabu i ranibizumabu jest porównywalna; bewacyzumab jest natomiast preferowany ze względu na niższe koszty. Efekt terapeutyczny powinien nastąpić po 4–6 tygodniach. Jeśli nastąpi poprawa, ale obrzęk nie ustąpi, a nawet się pogorszy, podanie leku można powtórzyć. Inhibitory VEGF nie uzyskały rejestracji w tym wskazaniu, można je więc stosować wyłącznie off-label.</p> <p>W trakcie comiesięcznych kontroli należy rozważyć konieczność kolejnych doszkliskowych wstrzyknięć leku i dalsze iniekcje zalecić w zależności od wyników badań.</p>
BRS 2020 (Belgia)	<p>Konsensus uzyskany podczas dyskusji panelowej ekspertów dotyczącej zapalenia błony naczyniowej Belgian Retina Society w 2020 r. W dyskusji wzięło udział 10 ekspertów klinicznych (2 prowadzących oraz 8 uczestników) z Belgii.</p> <p>1. Uzyskano konsensus, że kortykosteroidy podawane do ciała szklistego mogą być stosowane w pierwszej linii terapii w jednostronnym, zagrażającym wzrokowi nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej oka. Przed podjęciem decyzji należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek (u pacjentów < 18 r.ż brak refundacji) • obecność lub brak ogólnoustrojowej choroby zapalnej • brak przeciwwskazań <p>1. Uzyskano konsensus, że kortykosteroidy podawane do ciała szklistego mogą być stosowane w drugiej linii (po niepowodzeniu lekiem immunosupresyjnym) w obustronnym zapaleniu błony naczyniowej niezwiązanym z przednią częścią błony naczyniowej. U takich pacjentów można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki doustnych kortykosteroidów • zmianę środka immunosupresyjnego • podanie kortykosteroidu do ciała szklistego, w zależności od kryteriów refundacji <p>2. Uzyskano konsensus, że kortykosteroidy podawane do ciała szklistego mogą być stosowane w obustronnym nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej jako środka pierwszego rzutu, w uzasadnionych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy istnieją obiektywne przeciwwskazania do leczenia systemowego • gdy wykluczono ogólnoustrojową chorobę zapalną oraz wzięto pod uwagę wiek pacjenta • jeżeli nie zachodzą ww warunki, należy kontynuować leczenie systemowe. <p>Eksperti wskazali leki sterydowe, które można podać doszkliskowo: deksametazon (produkt leczniczy Ozurdex), acetonid fluonocynolonu (produkty lecznicze Iluvien oraz Retisert), acetonid triamcynolonu (nie wskazano produktów leczniczych, podano jedynie, że lek jest stosowany poza zarejestrowanymi wskazaniami).</p>

GKS - glikokortykosteroidy, anti-TNF - przeciwciała monoklonalne przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu (ang. anti - tumor necrosis factor), anti-VEGF - inhibitory śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. anti- vascular endothelial growth factor)

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2018 r. dotyczące leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej wskazują na konieczność zindywidualizowanego podejścia do terapii ze względu m.in. na występujące różnice w zakresie lokalizacji zapalenia, towarzyszących manifestacji ogólnoustrojowych choroby autoimmunologicznej, współistnienia innych chorób ogólnoustrojowych. Standardem postępowania jest leczenie ogólnoustrojowe. Lekami pierwszego wyboru są sterydy - rodzaj leku, dawkowanie oraz droga podania zależą od lokalizacji, stopnia nasilenia zapalenia i stanu pacjenta, ale jako preferowane leki wskazano prednizon oraz metylprednisolon. Drugą linię terapeutyczną stanowią konwencjonalne leki immunosupresyjne i immunomodulujące (m.in. metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, takrolimus), zaś kolejną – leki biologiczne.

PTO wyodrębniło wytyczne leczenia zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, wskazując jako terapię pierwszego wyboru sterydy w iniekcjach okołogałkowych: metylprednisolon 40mg nie częściej niż co 1 mies, triamcynolon 40mg nie częściej niż co 3 miesiące lub krople do oczu zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne. **W leczeniu powikłań objawiających się torbielowatym obrzękiem płamki wskazano zaś m.in. iniekcje okołogałkowe steroidów, iniekcje triamcynolonu do komory ciała szklistego oraz implanty deksametazonu do komory ciała szklistego.**

Polskie wytyczne wskazują również szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia zapalenia błony naczyniowej w nieinfekcyjnych chorobach układowych – **implant zawierający deksametazon podawany doszkliskowo jest zalecanym leczeniem miejscowym w ciężkich przypadkach zapalenia błony naczyniowej w stwardnieniu rozsianym** (obok triamcynolonu podawanego doszkliskowego), w lżejszych przypadkach wskazano triamcynolon podawany okołogałkowo. Triamcynolon podawany okołogałkowo został wskazany jako leczenie miejscowe zapalenia błony naczyniowej w przebiegu następujących chorób: sarkoidoza, zespół

oszlonych gałęzi (pierwotne zapalenie naczyń siatkówki), rzadkie idiopatyczne zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej: zespoły białych punktów Retiochoroidopatia typu birdshot, ostra tylna plackowata epiteliopatia barwnikowa, wieloogniskowe zapalenie siatkówki i naczyńki z zapaleniem całej błony naczyniowej, choroidopatia pelzająca, zapalenie współczulne, Zespół Vogta-Koyanagiego- Harady.

Brytyjskie wytyczne zalecają zastosowanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego w leczeniu niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka w tylnym odcinku oka u dorosłych z aktywną postacią choroby (obecny stan zapalny), gdy nastąpiło pogorszenie widzenia z ryzykiem ślepoty.

Niemieckie wytyczne dotyczące doszklistkowego leczenia obrzęku płamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej zalecają leczenie z wykorzystaniem implantu z deksametazonem po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia: terapii acetazolamidem podawanym ogólnoustrojowo oraz okołogałkowej iniekcji triamcynolonu. Jako alternatywę dla implantu z deksametazonem, w przypadku afakii i uszkodzenia więzadełek rzęskowych, kiedy istnieje ryzyko przemieszczenia się implantu do komory przedniej, wytyczne niemieckie wskazują wewnątrzgałkową iniekcję triamcynolonu. a w przypadku nadciśnienia ocznego, jaskry lub stwierdzonego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołanego steroidami, a także u młodych pacjentów bez starczowzroczności wytyczne niemieckie wskazują inhibitory VEGF.

Belgijskie zalecenia sformułowane podczas panelu ekspertów Belgian Retina Society w 2020 r. wskazują doszklistkowe podawanie leków sterydowych jako pierwszą linię terapii w jednostronnym, zagrażającym wzrokowi nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej oka, jako jedną z opcji w drugiej linii (po niepowodzeniu lekiem immunosupresyjnym) w obustronnym zapaleniu błony naczyniowej niezwiązanym z przednią częścią błony naczyniowej, alternatywę stanowi zmiana leku immunosupresyjnego. Doszklistkowe podawanie sterydów w uzasadnionych przypadkach może stanowić terapię pierwszej linii w obustronnym nieprzednim zapaleniu błony naczyniowej (alternatywą jest leczenie ogólnoustrojowe).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 3 odpowiedzi, które omówiono poniżej.

W opinii Konsultanta Krajowego ds. okulistyki, prof. Marka Ręka, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex w ocenianym wskazaniu, implanty steroidowe w pełni zastąpią leki steroidowe podawane okołogałkowo lub do ciała szklстого. Ponadto, zmniejszy się odsetek pacjentów stosujących steroidy podawane ogólnie (z 50% do 30% pacjentów) oraz odsetek pacjentów stosujących iniekcje doszklistkowe anty-VEGF (z 10% stosujących obecnie do 5-10%). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Drugi i trzeci z ekspertów klinicznych, prof. Tomasz Żarnowski oraz prof. Anna Machalińska, nie odpowiedzieli na pytanie dotyczące odsetków pacjentów stosujących poszczególne technologie lecznicze w ocenianym wskazaniu. Wskazano, że wg prof. Anna Machalińska aktualnie stosowane są:

- iniekcje triamcynolonu doszklistkowo lub okołogałkowo;

W uzasadnieniu wskazano, że triamcynolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, fluorowaną pochodną prednizolonu o silnym działaniu przeciwzapalnym.

- iniekcje metyloprednizolonu podawane okołogałkowo;

Metyloprednizolon jest silnym steroidem przeciwzapalnym. Jego działanie przeciwzapalne jest silniejsze niż działanie prednizolonu, a także powoduje mniejszą retencję sodu i wody niż prednizolon. Terapia refundowana, poziom odpłatności: ryczałt lub 50% w zależności od wskazania.

- implant flucynolonu doszklistkowo (Iluvien);

W przeprowadzonych badaniach wykazano przewagę skuteczności implantów flucynolonu i dexametazonu nad leczeniem ogólnoustrojowym, czy iniekcjami doszklistkowymi. Jednocześnie wykazano lepszy profil bezpieczeństwa dla deksametazonu.

[<https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD010469.pub2>]

[<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S89341>]

[<https://doi.org/10.1080/09273948.2021.2018469>]

[<https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1787463>]

Technologia ta jest aktualnie nierefundowana.

- terapia doustna – prednison, prednisolon lub deflazakort.

Glikokortykosteroidy o silnym działaniu przeciwzapalnym, szeroko stosowane, prednison i prednisolon są w pełni refundowane. Deflazakort nie jest aktualnie dostępny w Polsce, mimo iż widnieje jako jedna z opcji terapeutycznych w wytycznych PTO 2018, jednakże możliwa jest realizacja recepty transgranicznej, co jest szczególnie częste w rejonach przygranicznych.

W celu weryfikacji stanu refundacji deflazakortu zadano kryteria wyszukiwania produktów zawierających tą substancję czynną, które zostały sprawozdane jako sfinansowane w aptece na receptę. Wyszukiwanie przeprowadzono po kodzie substancji czynnej. Zidentyfikowano trzy produkty zawierające substancję czynną deflazakort, które zostały sprawozdane w bazie LEK, były to

- Calcort 6 mg 100 tabl. (09984178530310);
- CALCORT 0,03 G 30 TABL. AVENTIS PHARMA (07680465950411);
- Calcort 6 mg 60 tabl. SANOFI AVENTIS (05000283653356).

Łącznie w latach 2013-2020 zrefundowano 932,9 opakowania powyższych produktów leczniczych za łączną kwotę 165 tys. zł z dopłatą pacjentów w wysokości 3 tys. zł. Korzystając z bazy danych dla pacjentów zdefiniowanych przez Metodę I, jako pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie H.20 oraz H.30 wraz z podkodami niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Zidentyfikowano, że sytuacja opisana przez eksperta dotyczyła dwóch pacjentów, przez co nie można zgodzić się ze stwierdzeniem, że jest to sytuacja „szczególnie częsta” w analizowanej populacji pacjentów.

Zgodnie z przekazaną opinią prof. Tomasza Żarnowskiego we wnioskowanym wskazaniu możliwe do zastosowania, rekomendowane i aktualnie stosowane w Polsce są:

- kortykosteroidy stosowane ogólnie systemowo, okołogałkowo i doszklistkowo (triamcynolon);
- leki immunosupresyjne – cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu;
- leki biologiczne – adalimumab.

Tabela 22. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
prof. Marek Rękas, Konsultant Krajowy ds. okulistyki					
steroidy miejscowe	100%	100%	x	x	Stosowane we wszystkich przypadkach zapalenia
steroidy ogólnie	50%	30%	x	x	Stosowane w nawrotach lub stanach zapalnych obu oczu
leki immunosupresyjne	20%	20%		x	Włączane w kombinacjach ze steroidami gdy nie można ograniczyć dawki lub nie można osiągnąć remisji na steroidach
iniekcje doszklistkowe anty-VEGF	10%	5-10%		x	W niektórych przypadkach ze zmianami naczyniowymi

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
prof. Marek Rękas, Konsultant Krajowy ds. okulistyki					
leki biologiczne	10%	10%		x	Włączane przy nieskuteczności leczenia steroidami i lekami immunosupresyjnymi
wstrzyknięcia steroidów okołogałkowe (Depomedrol) lub do gałki ocznej	20%	0%	x		Działanie krótkotrwałe obecnie podawane ambulatoryjnie lub w ramach grupy B84
implanty steroidowe	0%	20%		x	Włączane, gdy zapaleniu towarzyszy obrzęk płamki

Ekspert wskazuje, że wskazaniem do zastosowania implantu z deksametazonem jest zapalenie błony naczyniowej oka z opornym na leczenie obrzękiem płamki, a sposób leczenia obrzęku płamki ma wpływ na ostateczne widzenie pacjenta. Obaj eksperci są zgodni, że właściwym sposobem refundacji leku Ozurdex byłby program lekowy. Prof. Żarnowski wskazuje, że produkt leczniczy Ozurdex powinien być stosowany pod kontrolą, w uzasadnionych przypadkach, z uwagi na związane z jego zastosowaniem ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i zaćmy.

Prof. Rękas podaje, iż jedynie steroidy podawane doszkliskowo w sposób znaczący wpływają na obrzęk płamki. Obaj eksperci są zgodni, że dotychczas stosowane leki sterydowe podawane okołogałkowo i doszkliskowo działają krócej i ich stosowanie wymaga częstego powtarzania iniekcji.

Dodatkowo, prof. Rękas wskazuje, że warto by było rozważyć refundację leku Ozurdex u chorych z infekcyjną postacią ZBN, którzy mają obrzęk płamki. Zdaniem pana profesora implant stosuje się do leczenia obrzęku płamki, a nie choroby ogólnej w wielu jednostkach chorobowych przebiegających z przewlekłym obrzękiem. Jednakże, w przypadku infekcyjnych postaci ZBN, należy przed podaniem ograniczyć inwazyjność procesu podstawowego i dopiero zastosować leczenie. Prof. Żarnowski wskazuje, że poza pacjentami z torbielowatym obrzękiem płamki, na refundacji leku Ozurdex szczególnie skorzystaliby pacjenci wymagający zapobiegania nawrotom aktywnego zapalenia. Szczegółowe odpowiedzi ekspertów znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytania w kwestionariuszu

Pytanie w kwestionariuszu	prof. Marek Rękas	prof. Tomasz Żarnowski	prof. Anna Machalińska
Istotny klinicznie punkt końcowy	ostrość wzroku wie kość obrzęku płamki mierzona w badaniu OCT status/nasilenie stanu zapalnego w ciele szklistym/ tylnym odcinku oka	brak odpowiedzi	ocena odpowiedzi na leczenie (np. stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka, utrzymanie choroby w stanie remisji, stopień zamglenia); obrzęk płamki; zmiana skorygowanej ostrości wzroku; jakość życia (...); profil bezpieczeństwa (...)
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Poprawa/ pogorszenie widzenia o 2 linie wg. Snellena	brak odpowiedzi	Poprawa/pogorszenie ostrości widzenia stanowią najistotniejsze różnice, które będą odczuwalne przez chorych w analizowanej populacji.
Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu: a) możliwe do zastosowania b) rekomendowane przez wytyczne kliniczne c) stosowane aktualnie w Polsce	steroidy miejscowe, steroidy ogólnie, implanty steroidowe (Ozurdex, Iluvien, Retisert - nie są refundowane przez NFZ) iniekcje doszkliskowe anty- VEGF leki immunosupresyjne (metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklosporyna) preparaty anty-TNF (dostępne w ramach programu lekowego)	kortykosteroidy ogólnie, okołogałkowo, doszkliskowo (triamcynolon), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) leki biologiczne (adalimumab)	kortykosteroidy (miejscowe, w postaci iniekcji okołogałkowych lub śródgałkowych bądź jako leczenie układowe np. deksametazon, prednizon, prednizolon, triamcynolon, fluocynolon i metyloprednizolon) zalecane są jako I linia leczenia. fluocynolon (Iluvien) oraz deksametazon (Ozurdex) są dostępne w postaci implantu do ciała szklistego – oba preparaty we wskazaniach z ChPL posiadają leczenie niezależnego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka. Leczenie powikłań: torbielowaty obrzęk płamki: <ul style="list-style-type: none"> • iniekcje okołogałkowe steroidów, iniekcje triamcynolonu do komory ciała szklistego, • implanty deksametazonu do komory ciała szklistego • niesteroidowe krople przeciwzapalne 3xdz, • acetazolamid p.o. we wczesnym stadium • w przypadkach opornych na leczenie doszkliskowe iniekcje leków anty-VEGF
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W przypadkach leczenia przewlekłego zapalenia błony naczyniowej dochodzi często do przewlekłego obrzęku płamki. Często stan zapalny udaje się opanować za pomocą leczenia steroidami, lekami supresyjnymi, lekami biologicznymi lub kombinacjami tych leków. Natomiast żaden z tych leków oprócz steroidów podawanych w postaci iniekcji doszkliskowych nie wpływa w sposób znaczący na obrzęk płamki. Obecnie stosowane leki mają jednak krótkie działanie i wymagają częstego stosowania.	Liczne objawy uboczne kortykosteroidów. Iniekcje okołogałkowe i doszkliskowe – krótki okres działania i konieczność częstego powtarzania [iniekcji].	krótki okres działania triamcynolonu – (...) konieczne jest powtarzanie wstrzyknięć, co niesie za sobą ryzyko pojawienia się poważnych działań niepożądanych (jaskra wtórna, zmętnienie soczewki, zapalenie wnętrza gałki ocznej); przedłużone stosowanie sterydoterapii ogólnoustrojowej, jak również leczenia immunomodulującego, mimo obiecujących efektów w zakresie kontroli stanu zapalnego, wiąże się z szeregiem poważnych działań niepożądanych dla pacjentów (m.in. wtórne zwyżki glikemii, zaburzenia jonowe, nadciśnienie tętnicze, zmiany skórne); krople sterydowe podawane do worka spojówkowego nie osiągają stężeń terapeutycznego w tylnym odcinku oka, co oznacza, że stężenie leku konieczne do kontroli stanu zapalnego części pośredniej i tylnej błony naczyniowej jest niewystarczające

Pytanie w kwestionariuszu	prof. Marek Rękas	prof. Tomasz Żarnowski	prof. Anna Machalińska
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Wprowadzenie implantu Ozurdex do programu lekowego. W przypadku towarzyszącego obrzęku płamki mają duży wpływ na ostateczne widzenie chorego.</p>	<p>Stosowanie Ozurdexu jako II rzut w wybranych przypadkach.</p>	<p>Diagnostyka i leczenie (...) wymaga dostępności do zaplecza aparaturowego, jak również (...) koniecznością współpracy ze specjalistami innych dziedzin medycyny (...). Aby zapewnić pacjentowi kompleksową opiekę wskazane byłoby przeprowadzenie procesu akredytacji ośrodków okulistycznych (...). Certyfikowane ośrodki dysponowałyby odpowiednią pulą miejsc dla pacjentów (...) prowadziłyby proces diagnostyczny oraz leczniczy (...) i współpracowałyby z ośrodkami niecertyfikowanymi w zakresie planowania i przeprowadzania wizyt kontrolnych. Wyłonienie ośrodków certyfikowanych wyeliminowałoby ryzyko postawienia błędnej diagnozy oraz nieprawidłowego prowadzenia procesu leczniczego</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>Lek zany jest na świecie od wielu lat. Potencjalne powikłania są zidentyfikowane i odwracalne lub możliwe do zaopatrzenia (wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskra; zaćma posteroidea, infekcja, krwotok, odwarstwienie siatkówki/przedarcie, wylew podpojkowy).</p>	<p>Lek nie powinien być lekiem pierwszego rzutu, ponieważ działa dłużej i rośnie ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i zaćmy.</p>	<p>W badaniach klinicznych wykazano potencjalne działania niepożądane w/w technologii, które mogą mieć miejsce zarówno w trakcie, jak i po upływie czasu uwalniania się preparatu do komory ciała szklistego.</p> <p>Należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tworzenie się/progresja zaćmy; • podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe o >10 mmHg powyżej normy lub konieczność przeprowadzenia interwencji (operacja p/jaskrowa lub podanie leków p/jaskrowych); • zapalenie wnętrza gałki ocznej; • przedarcie lub odwarstwienie siatkówki. <p>Należy jednak pamiętać, iż w/w działania niepożądane mogą również stanowić następstwo aktualnie stosowanych technologii medycznych.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Nie widzę szczególnych; Zapalenie błony naczyniowej to ciężka choroba oka wymagająca intensywnego leczenia. Steroidy doszkliskowe są dodatkowym narzędziem do wykorzystania w jej leczeniu</p>	<p>Zbyt masowe użycie. Powinno być kontrolowane przez zespół koordynacyjny podobnie jak w innych programach lekowych, tj. AMD, adalimumab.</p>	<p>W przypadku szerokiego dostępu do refundacji dla wszystkich ośrodków w kraju istnieje ryzyko braku standaryzacji procedury kwalifikacji spowodowane głównie przez znaczące różnice w jakości i stanie wyposażenia klinik i oddziałów okulistycznych.</p> <p>Jednym z kryteriów włączenia do podania implantu doszkliskowego opisywanym w piśmiennictwie jest aktywne zapalenie błony naczyniowej, co do którego istnieją wskazania do podania sterydów ogólnoustrojowo – wyjściowa kwalifikacja pacjentów przez osoby bez doświadczenia klinicznego może nieść za sobą ryzyko niewłaściwej kwalifikacji do podania implantu i narażenia pacjenta na działania niepożądane. Z uwagi na potencjalną utrudnioną współpracę między poszczególnymi specjalnościami w mniejszych ośrodkach klinicznych (brak zatrudnionych specjalistów z wąskich specjalizacji) istnieje ryzyko, iż choroba</p>

Pytanie w kwestionariuszu	prof. Marek Rękas	prof. Tomasz Żarnowski	prof. Anna Machalińska
			<p>podstawowa, w przypadku NZBN o znanej przyczynie, nie będzie wystarczająco kontrolowana w momencie włączenia do programu.</p> <p>Stosowanie nieadekwatnie do wskazań – postawienie niewłaściwego rozpoznania klinicznego i nieprawidłowo prowadzony proces leczniczy w ośrodkach nie mających doświadczenia w prowadzeniu pacjentów z NZBN</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej obejmujące odcinek pośredni i tylny z przewlekłym, opornym na leczenie obrzękiem w płamce.</p>	<p>Pacjenci z torbielowatym obrzękiem płamki w przebiegu uveitis.</p> <p>Zapobieganie nawrotom aktywnego zapalenia.</p>	<p>pacjenci z idiopatycznym NZBN, niewymagający leczenia systemowego (sterydoterapii doustnej/dożylniej/leczenia immunomodulującego) choroby podstawowej – zastosowanie ocenianej technologii pozwoli na uniknięcie / zminimalizowanie możliwych działań niepożądanych leczenia systemowego</p> <p>pacjenci z NZBN na tle stwardnienia rozsianego – choroba charakteryzuje się dobrą reakcją na podanie steroidów, zgodnie z polskimi wytycznymi implanty biodegradowalne deksametazonu do komory ciała szklistego zalecane są w ciężkich przypadkach</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Chorzy bez obrzęku płamki, gdyż nie będzie potrzeby stosowania tego typu leczenia.</p>	<p>Pacjenci z jaskrą w przebiegu uveitis z c/d>0,8.</p> <p>Pacjenci z uszkodzoną tylną torebką soczewki – ryzyko migracji leku do przedniej komory.</p>	<p>brak możliwości zastosowania w/w technologii u pacjentów z rozpoznaną jaskrą – ryzyko znaczącej progresji choroby</p> <p>zwiększone ryzyko powikłań w przypadku implantacji u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki (wzrost ryzyka przedarć i odwarstwień siatkówki)</p> <p>kobiety w ciąży lub planujące ciążę – w przypadku zdecydowania się na leczenie z zastosowaniem implantu konieczność podpisania zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i w okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>Ograniczenie stosowania deksametazonu do ciała szklistego tylko do nieinfekcyjnych postaci ZBN ograniczy dostęp do tego leku dużej grupie chorych z infekcyjną postacią ZBN, którzy mają obrzęk płamki. Implant stosuje się do leczenia obrzęku płamki a nie choroby ogólnej w wielu jednostkach chorobowych przebiegających z przewlekłym obrzękiem. W przypadku infekcyjnych postaci ZBN należy przed podaniem ograniczyć inwazyjność procesu podstawowego i dopiero zastosować leczenie.</p>	<p>Wykluczenie tła infekcyjnego!</p>	<p>brak</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 64), we wnioskowanym wskazaniu (ICD-10 H20.0, H30.0), określonym jak w definicji Metody I wybranej przez analityków Agencji (**3.3.2 Liczebność populacji**), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne z katalogu refundacji aptecznej obejmujące: leki antycholinergiczne do stosowania do oczu; kortykosteroidy do stosowania ogólnego – diklofenak; inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu; analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone; beta-adrenolityki do stosowania do oczu; antybiotyki aminoglikozydowe do stosowania do oczu.

Ze względu na mnogość produktów w wybranych grupach limitowych obecnych na aktualnym obwieszczeniu jak i produktów sfinansowanych poza obwieszczeniem jako odpowiedniki produktów refundowanych nie przedstawiono analizy dla tej grupy produktów. Szczegółowe dane przedstawiono dla kosztu jednostkowego substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.105, właściwego do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa.

Należy jednak wskazać, że wniosek dotyczy leczenia pacjentów z obecnością [redacted], co jest odrębnym wskazaniem w porównaniu do adalimumabu – finansowanego po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kortykosteroidami lub immunosupresją lub kombinacją tych terapii.

Tabela 24. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji czynnej (dane za 2021)
adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	6,7272 zł

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 25. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
acetonid triamcynolonu podawany doszkliskowo	właściwym komparatorem dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) są inne kortykosteroidy podawane doszkliskowo. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że iniekcje kortykosteroidów do ciała szklistego można wykonać z zastosowaniem oprócz deksametazonu także acetonidu triamcynolonu i acetonidu fluocynolonu. 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 doszkliskowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszkliskowa 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;	wybór niepełny

Technologią alternatywną dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest triamcynolon podawany do ciała szklistego oka. Zgodnie z przedstawionym stanowiskiem jest to aktualna praktyka kliniczna w ocenianym wskazaniu w warunkach polskich wg opinii Ekspertów przedstawionych w trakcie spotkania AdVistory Board. W związku z kolejnym wezwaniem do uzupełnień analiz wykazano, że opinia pochodzi od jednego eksperta, przez co za nieuprawnione należy wskazać wnioskowanie o stanie polskiej praktyki ocenionej przez pryzmat jednego praktyka.

Wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia, nie przeprowadzono analizy rynku poprzez zaraportowane wystąpienia z prośbą o dane do NFZ lub skierowania wniosku o przeprowadzenie badania rynku

przez jednostkę właściwą do tego rodzaju działalności. Nie uwzględniono w analizach, że u pacjentów po niepowodzeniu leczenia podstawowego stosuje się w warunkach polskich adalimumab. Zważywszy na mechanizm działania należy również wskazać, że terapią ukierunkowaną na zmniejszanie obrzęku płamki poza wnioskowanym deksametazonem w postaci implantu są również iniekcje doszkliskowe substancji o działaniu anty-VEGF, szczególnie u pacjentów z nieprawidłowościami naczyniowymi. W analizie nie uwzględniono prawdopodobnej sytuacji, w której pacjent z zapaleniem błony naczyniowej oka może nie podjąć ryzyka związanego z naruszeniem ciągłości błony naczyniowej oka i kontynuować leczenie systemowe i miejscowe z wykorzystaniem sterydów i immunosupresja.

Należy dodatkowo podkreślić, że założenia dotyczące finansowania produktów zawierających triamcynolon zostały przyjęte przez wnioskodawcę arbitralnie. Nie przedstawiono uzasadnienia rozumianego jako wyniki wykonanego badania rzeczywistej praktyki lub badania systemu opieki zdrowotnej, choćby poprzez przeprowadzenie ankiety wśród większej ilości praktyków klinicznych niż jeden. Zgodnie z informacjami pozyskanymi przez analityków Agencji w toku prac nad niniejszym raportem, uzyskano informacje, które przeczą założeniom przyjętym przez wnioskodawcę, szczególnie zaraportowano w rozdziale **3.3.2 Liczebność populacji**.

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz badaniem rzeczywistej praktyki u pacjentów z określonym wskazaniem jak we wniosku, poza iniekcjami triamcynolonu stosowane są również:

- sterydy ogólnosystemowe: prednizon, prednizolon;
- sterydy podawane okołogałkowo;
- leki immunosupresyjne – cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu;
- iniekcje doszkliskowe anty-VEGF;
- leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu, beta-adrenolityki do stosowania do oczu, analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia (rozdział 3.5. AKL wnioskodawcy).

Tabela 26. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego* 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):</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek chorego ≥ 18 r.ż.; zapalenie tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony; obecność klinicznie znamiennego obrzęku płamki w przebiegu ZBN; najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS. <p>Komentarz (1): w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania, w których populacja była szersza względem zapisów Programu Lekowego.</p> <p>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.</p> <p>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 $\geq 40\%$ populacji ogółem.</p> <p>* 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 obejmującą 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</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na cukrzycowy obrzęk płamki, chorzy z obrzękiem płamki spowodowanym niedrożnością gałkzki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, chorzy na zakaźne zapalenie błony naczyniowej, chorzy na zapalenie przedniej części błony naczyniowej oka.</p>	<p>Analiza kliniczna wnioskodawcy musi odnosić się do populacji z wniosku refundacyjnego. Jako, że zaproponowany program lekowy odnosi się do pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – części tylnej, pośredniej lub całej błony naczyniowej, ta sama populacja powinna zostać uwzględniona w AKL wnioskodawcy.</p> <p>Włączone do AKL badania kliniczne odnoszą się do prawidłowej populacji chorych, jednakże wśród kryteriów włączenia nie powinno znaleźć się ograniczenie do pacjentów z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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.		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> deksametazon w postaci implantu podawany doszkliskowo zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Ozurdex <p>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.</p>	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszkliskowych brak komparatora w przypadku u badań jednoramiennych włączanych do analizy. 	Niezgodny z założonym.	Uwagi przedstawiono pod tabelą.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). 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). Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe. 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	Brak uwag

Uwagi dotyczące komparatora:

Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnych danych, na podstawie których dokonano wyboru komparatora. Za wiarygodne dane uznaje się dane sprzedażowe/ dotyczące refundacji poszczególnych produktów leczniczych

lub w przypadku ich braku chociażby udokumentowane wyniki badania ankietowego wśród lekarzy (sama deklaracja o konsultacjach nie jest wystarczająco wiarygodna).

Acetonid triamcynolonu podawany doszkliskowo jest wyborem prawidłowym, natomiast nie jest jasne, czy stanowi jedyny komparator. Zarówno wytyczne kliniczne, jak i wypowiedzi ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazują dodatkowo m.in. inne leki sterydowe podawane doszkliskowo (np. acetonid fluocynolonu), leki sterydowe podawane okołogałkowo (octan metyloprednizolonu, acetonid triamcynolonu), a także inne leki, np. leki sterydowe podawane ogólnoustrojowo, krople oczne zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne lub leki steroidowe, iniekcje doszkliskowe innych leków, np. anty-VEGF.

Warto nadmienić, że podawanie produktów leczniczych zawierających acetonid triamcynolonu do gałki ocznej jest przeciwwskazane w ChPL prawie wszystkich zarejestrowanych produktów leczniczych, z uwagi na brak badań dotyczących bezpieczeństwa takiego sposobu podawania. ChPL Kenalog z Wielkiej Brytanii podaje, że po podaniu do ciała szklistego zgłaszano zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie oka, podwyższone ciśnienie śródgałkowe, chorioretinopatię, w tym makulopatię krystaliczną i wirusowe zapalenie siatkówki (głównie wywołane wirusem cytomegalii) oraz zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku.

Ponadto, komparator wskazany przez wnioskodawcę w kryteriach włączenia badań jest niespójny z komparatorem przedstawionym w AKL – w AKL wnioskodawcy, poza acetonidem triamcynolonu oraz brakiem komparatora w badaniach jednoramiennych przedstawiono porównanie pochodzące z badania RCT z procedurą pozorowaną (badanie HURON), a także wśród wniosków z badań wtórnych pojawiają się odniesienia do implantu zawierającego deksametazon 350µg, acetonidu fluonocynolonu, adalimumabu (rozdział 7.4 AKL wnioskodawcy)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Wnioskodawca dodatkowo przeszukał strony internetowe: FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC, korzystał także z bibliografii odnalezionych publikacji oraz włączył publikacje z własnej bazy bibliograficznej. Jako datę ostatniego wyszukiwania w bazach głównych podano 13 stycznia 2022 r., a w bazach dodatkowych 10 marca 2022 r. Wskazano również datę aktualizacji wyszukiwania jako 8 czerwca 2022 r.

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 17 maja 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy odnaleźli badanie wtórne Liao 2022 oraz badanie obserwacyjne Zeng 2022 i zwrócili się z prośbą o uwzględnienie tych publikacji w zaktualizowanych analizach w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych stawianym analizom. Wnioskodawca uwzględnił wyniki badania Liao 2022 w zaktualizowanych analizach, jednocześnie odmówił uwzględnienia wyników badania Zeng 2022 (tłumacząc to faktem, iż w badaniu Zeng 2022 brali udział wyłącznie pacjenci pochodzący z Chin).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 2 badania RCT, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa implantu z deksametazonem we wnioskowanej populacji:

- HURON (publikacje Lowder 2011, Lightman 2013, dokument EMA 2011, dodatkowe wyniki z przeglądu Squires 2017 oraz dane ze strony clinicaltrials.gov)
- POINT (publikacje Thorne 2019, Thorne 2019 protocol, dane ze strony clinicaltrials.gov).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki prospektywnego badania jednoramiennego Pohlmann 2018, pięciu badań obserwacyjnych (Wallsh 2020, Teja 2019, Tufail 2018, Hasanreisoglu 2019, Pleyer 2014) oraz dziewięciu przeglądów systematycznych (Liao 2022, José-Vieira 2021, Saincher 2020, Vieira 2020, Yu 2020, Squires 2017, Tan 2016, Karim 2013, Kiddee 2013).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań HURON, POINT oraz Pohlmann 2018. Bardziej szczegółowy opis oraz charakterystykę badań obserwacyjnych (Wallsh 2020, Hasanreisoglu 2019, Teja 2019, Tufail 2018, Pleyer 2014) przedstawiono w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane z grupą kontrolną			
HURON <u>Źródło finansowania:</u> Allergan	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (46 ośrodków w 18 krajach), randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną fazy II/III <u>zaślepienie:</u> tak (interwencja pozorowana w grupie kontrolnej) <u>hipoteza:</u> nie podano <u>okres obserwacji:</u> 26 tygodni <u>interwencja:</u> deksametazon 0,7 mg w postaci implantu podawanego doszkliskowo (n=77) <u>komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> deksametazon 0,35 mg w postaci implantu podawanego doszkliskowo (n=76) procedura pozorowana (n=76) <u>leczenie wspomagające:</u> Wszystkich chorych leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, rozpoczynając 3 dni przed dniem badania (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu. Chorzy mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne.	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka (części pośredniej lub tylnej) wynik zamglenia ciała szklistego $\geq +1,5$ wynikiem BCVA 10 do 75 liter (od 20/630 do 20/32). <u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa jakakolwiek aktywna infekcja w obrębie oczu. <u>Charakterystyka populacji:</u> ZBN cz. pośredniej – 80,8% populacji, ZBN cz. tylnej – 19,2% populacji.	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmętnienia ciała szklistego ocena obrzęku płamki ocena BCVA ocena wg kwestionariusza VFQ-25 ocena ciśnienia śródgałkowego profil bezpieczeństwa.
POINT <u>Źródło finansowania:</u> the National Eye Institute, National Institutes of Health. Firma Allergan przekazała implanty zawierające deksametazon uczestnikom badania, którzy nie mogli ich nabyć w inny sposób.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (26 ośrodków w 4 krajach) randomizowane badanie kliniczne prowadzone w trybie grup równoległych, IV fazy. <u>zaślepienie:</u> brak <u>okres obserwacji:</u> 24 tygodnie <u>interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> deksametazon 0,7 mg w postaci implantu podawanego doszkliskowo (n=64) <u>komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> acetonid triamcynolonu 4 mg podawany w postaci wstrzyknięć doszkliskowych (ITA, n=63). acetonid triamcynolonu 40 mg podawany w postaci wstrzyknięć okołogałkowych (PTA, n=65). Wstrzyknięcie okołogałkowe wykonywano zależnie od preferencji okulisty w okolicie dna oczodołu lub pod część tylną torebki Tenona. <u>leczenie wspomagające:</u> Chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka. Chorzy musieli przyjmować stałe dawki doustnych kortykosteroidów (<10 mg prednizonu na	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (odcinka przedniego, części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony); obrząk płamki, zdefiniowany jako grubość siatkówki w polu centralnym (CST) większa niż zakres normalny (zdefiniowany jako populacyjna średnia normatywna CST ± 2 SD) dla OCT (optyczna koherentna tomografia), tj >300 mm dla aparatury Zeiss Cirrus/Topcon3DOCT lub >320 mm dla aparatury Heide berg Spectralis, bez względu na obecność przestrzeni torbielowatych; dozwolone było stosowanie w stałych dawkach doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu na dobę) oraz leków immunosupresyjnych, w stosownych przypadkach, przez mniej niż 4 tygodnie; wynik BCVA wynoszący 5/200 lub lepszy; wyjściowe ciśnienie śródgałkowe >5 mm Hg i ≤ 21 mm Hg (dopuszczalne jest obecne stosowanie 3 lub mniej leków obniżających ciśnienie śródgałkowe i/lub wcześniejsza operacja jaskry – należy 	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena wskaźnika zmiany grubości siatkówki w polu centralnym ocena obrzęku płamki ocena BCVA ocena ciśnienia śródgałkowego profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli to możliwe, przez co najmniej 4 tygodnie. Ponadto dozwolone było stosowanie ≤3 leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.</p>	<p>pamiętać, że leki skojarzone, np. Cosopt, liczą się jako 2 leki obniżające IOP);</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjściowy angiogram fluoresceinowy, który umożliwi ocenę stopnia przecieku w centralnym podpolu; • rozszerzenie źrenicy wystarczające, aby umożliwić badanie OCT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej lub zakaźne zapalenie błony naczyniowej w wywiadzie; • zakaźne zapalenie twardówki lub aktywne niezakaźne zapalenie twardówki w czasie ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie (niezakaźne zapalenia twardówki w wywiadzie nie stanowiło kryterium wykluczenia, jeśli ostatni epizod ustąpił co najmniej 12 miesięcy przed rejestracją); • zapalenie rogówki w wywiadzie (z wyjątkiem zapalenia rogówki z powodu suchego oka); • centralna retinopatia surowicza w wywiadzie; • stosowanie doustnego acetazolamidu lub innego ogólnoustrojowego inhibitora anhidrazy węglanowej na początku badania; • stosowanie doustnych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych w niestabilnych dawkach, przez okres co najmniej 4 tygodni; • znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanych leków. <p><u>Charakterystyka populacji:</u> ZBN części tylnej: 19% pacjentów, ZBN cz. pośredniej: 24 % pacjentów, ZBN całej błony: 24% pacjentów ZBN cz. przedniej -15% pacjentów ZBN cz. przedniej/ pośredniej – 18% pacjentów.</p>	
Badania prospektywne, jednoramienne			
<p>Pohlmann 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>Jednoośrodkowe, prospektywne badanie eksperymentalne, jednoramienne, prowadzone metodą otwartą. <u>zaślepienie:</u> brak <u>interwencja:</u> deksametazon 0,7 mg w postaci implantu podawanego doszkliskowo (n=76) <u>leczenie wspomagające:</u> w badaniu dozwolone było stosowanie kortykosteroidów systemowych (prednizolonu), antymetabolitów (mykofenolanu mofetylu, metotreksatu), cyklospiny A oraz leków biologicznych (inhibitora TNF-alfa, anti-CD20)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznane nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka z klinicznie znamienym torbielowatym obrzękiem płamki i/lub zmętnieniem ciała szklistego • otrzymanie doszkliskowego implantu zawierającego deksametazon między lutym 2010 r. a marcem 2015 r. • rozpoznana retinohoroidopatia typu birdshot; • wcześniejsze leczenie doszkliskowe innymi kortykosteroidami stosowanymi poza wskazaniem • rejestracyjnym (off-label) lub lekami anti-VEGF było dozwolone pod warunkiem, że zostało przeprowadzone 3 miesiące przed zastosowaniem implantu DEX; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana ostra tylna wieloogniskowa epiteliopatia barwnikowa; • rozpoznany zespół licznych znających białych punktów. 	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena BCVA; • ocena centralnej grubości siatkówki; • ocena zmętnienia ciała szklistego; • ocena IOP; • ocena profilu bezpieczeństwa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration oraz za pomocą skali Jadad. W skali Jadad badanie HURON wnioskodawca ocenił na 3 na 5 możliwych punktów (odejmując dwa punkty za brak zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia), zaś badanie POINT uzyskało maksymalną liczbę punktów (5/5). Wyniki oceny wnioskodawcy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioskodawca określił ryzyko błędu systematycznego badania HURON jako niskie we wszystkich ocenianych domenach, a ryzyko błędu systematycznego badania POINT jako niskie we wszystkich domenach poza błędem systematycznym związanym ze znajomością interwencji (ryzyko wysokie z uwagi na brak zaślepienia dotyczącego przydziału do sposobu leczenia).

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny jakości badań wykonanej przez wnioskodawcę. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do przeglądu wnioskodawcy przeprowadzona zgodnie z zaleceniami Cochrane.

Domena	Badanie POINT	Badanie HURON
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)		
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii PTA, ITA lub DEX.</p> <p>Chorzy z obrzękiem płamki w obu oczach zostali przydzieleni do otrzymywania tego samego leczenia w obu oczach.</p> <p>Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono przy użyciu permutowanych bloków o różnej długości i stratyfikowano według obecności lub braku jednoczesnego ogólnoustrojowego leczenia zapalenia błony naczyniowej oka (np. doustne kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne).</p>	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Chorzy zostali losowo przydzieleni do pozorowanej procedury lub leczenia za pomocą implantu DEX 0,7 mg lub 0,35 mg w stosunku 1:1:1. Randomizację przeprowadzono centralnie, ze stratyfikacją według początkowego zmętnienia ciała szklistego (wyniki +1,5 lub +2 vs wyn k +3 lub +4).</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu Tabele randomizacji zostały przygotowane przez ośrodek koordynujący, a przydziały ujawniono za pośrednictwem portalu internetowego po włączeniu chorych do badania i zebraniu wszystkich danych wyjściowych.</p>	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Randomizacja była przeprowadzana centralnie (przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/ sieciowych) przez sponsora badania.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu. Chorzy, klinicyści i koordynatorzy nie byli zaślepieni na przydział leczenia.</p>	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało badacza odpowiedzialnego za przeprowadzenie procedury wszczepienia implantu/procedury pozorowanej.</p>
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Badacze, którzy oceniali ostrość wzroku i członkowie z ośrodka czytelnictwa (ang. Reading Center) zostali zaślepieni na przydział leczenia oraz zostali przeszkoleni i certyfikowani do przeprowadzania tych ocen. Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego na podstawie wyników OCT została przeprowadzona przez zaślepionych badaczy.</p>	<p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Badacz, który podawał przypisane leczenie, był odpowiedzialny za ogólne bezpieczeństwo uczestników badania, ale zachował poufność wszystkich informacji dotyczących badanego leku i nie gromadził informacji na temat skuteczności. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności były zbierane i oceniane przez badaczy, zaślepionych na przydział leczenia.</p>

Domena	Badanie POINT	Badanie HURON
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Pierwotna analiza obejmowała populację zgodną z przydzielonym leczeniem, wszystkie zrandomizowane osoby zostały włączone do analizy. Spośród 192 chorych (235 oczu), którzy poddani zostali randomizacji z badania utracono łącznie: w 8. tyg. 7 (3,6%) chorych (8 z 235 oczu), a w 24. tyg. 6 (3,1%) chorych (7 z 235 oczu).	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Pierwszorzędową analizę skuteczności przeprowadzono uwzględniając wszystkich chorych zrandomizowanych do badania zgodnie z przypisanym leczeniem. Spośród 229 chorych, którzy poddani zostali randomizacji z badania utracono łącznie 12 (5,2%) chorych.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Brak innych źródeł błędów.	Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Brak innych źródeł błędów.

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 4 AKL wnioskodawcy):

- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego względem acetonidu triamcynolonu podawanego do ciała szklistego oceniono na podstawie badania POINT. Wśród zidentyfikowanych ograniczeń należy wskazać następujące:
 - obecność obrzęku płamki stanowiła kryterium włączenia do badania. W populacji ogólnej u części chorych (22,4%) stwierdzono obustronny obrzęk płamki (43 z 192 chorych), w tym u 15 (23,4%) z 64 chorych w grupie DEX i u 19 (30,2%) z 63 chorych w grupie ITA. Jak wskazano w publikacji chorzy otrzymali przypisaną terapię do odpowiedniego oka, a dodatkowo chorzy z obustronnym obrzękiem płamki otrzymali takie samo leczenie do obu gałek ocznych. Pomimo zapisu w ChPL Ozurdex® , mówiącym, że jednoczesne podawanie implantu do obu oczu nie jest zalecane, w badaniu POINT chorzy z obustronnym obrzękiem płamki, przydzieleni do grupy DEX otrzymali leczenie do obu oczu. Co więcej, stosowanie implantu DEX do obu oczu było również dozwolone w 4 badaniach obserwacyjnych, opisujących praktykę kliniczną. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że istnieje możliwość podania implantu do obojga oczu, przy czym przy zachowaniu założenia, że podanie nie następuje w tym samym czasie. Założenie to, podkątowane jest dużą liczbą badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują na implantację do obojga oczu;
 - zgodnie z zapisami ChPL Ozurdex® , w przypadku chorych na zapalenie błony naczyniowej, dane na temat podawania kolejnych dawek w odstępach krótszych niż 6 miesięcy są bardzo ograniczone, nie ma również informacji, po jakim dokładnie czasie należy zastosować ponowne leczenie. Przyjmuje się, że podobnie jak w cukrzycowym obrzęku płamki, podanie kolejnego implantu powinno nastąpić po około 6 miesiącach. W badaniu POINT zgodnie ze schematem dawkowania podanie drugiego implantu DEX nastąpiło w 12 tygodniu do 44 (55,7%) z 79 badanych oczu. W okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie w przypadku 3 oczu zastosowano dodatkowo trzeci implant DEX. W badaniu POINT wskazano, że drugie wstrzyknięcie implantu było dozwolone na wizycie w tygodniu 12. lub później, jeśli nie spełniona została definicja poprawy tj. grubość centralna płamki nie uległa redukcji o 20% lub stwierdzono normalną centralną grubość siatkówki ale w oku występują przestrzenie lub stwierdzono pogorszenie się obrzęku płamki po początkowo obserwowanej poprawie oraz dodatkowo jeśli wartość IOP wynosiła <25 mm HG i chory stosował ≤3 leki obniżające IOP. Należy podkreślić, że podanie kolejnego wstrzyknięcia nie miało wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy, którego ocenę przeprowadzono w 8. tygodniu badania;
 - jak wskazano w publikacji, ze względu na różne właściwości farmakokinetyczne terapii, w badaniu dozwolone było podanie drugiego wstrzyknięcia w różnych punktach czasowych (ITA w 8. tygodniu lub później, DEX w 12. tygodniu lub później) oraz zmiana leczenia z PTA na ITA i z ITA na DEX po 8. tygodniu badania. Należy równocześnie podkreślić, że zmianę leczenia odnotowano głównie w ramieniu PTA (41% oczu), które nie stanowiło komparatora dla ocenianej interwencji, natomiast zamiana z ITA na DEX oraz z DEX na ITA nastąpiła odpowiednio w przypadku 7% i 5% oczu. Można

- zatem przyjąć, że w ramionach uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zamiana nie wpłynęła znacząco na wyniki;
- czas trwania badania był stosunkowo krótki (24 tygodnie), co ograniczało możliwość oceny profilu bezpieczeństwa pod kątem zdarzeń niepożądanych występujących po dłuższym okresie narażenia, np. rozwoju zaćmy, progresji zaćmy, rozwoju jaskry, a także oceny częstości nawrotów obrzęku płamki w badanych grupach;
 - w związku z przedwczesnym zakończeniem badania, możliwość testowania hipotez wtórnych, w tym hipotezy superiority dla DEX względem ITA, została ograniczona.
- porównanie skuteczności i bezpieczeństwa deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego względem zabiegu pozorowanego przedstawiono na podstawie badania HURON. Wśród zidentyfikowanych ograniczeń należy wskazać następujące:
 - czas trwania badania był stosunkowo krótki (26 tygodni), co uniemożliwiło długoterminową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności implantu z deksametazonem;
 - w ramach badania HURON, w 6-miesięcznym okresie obserwacji chorzy otrzymali tylko jedno wstrzyknięcie implantu DEX, co ograniczyło możliwość oceny ryzyka wystąpienia zaćmy (zaćma może rozwijać się dłużej niż 6 miesięcy), a także uniemożliwiło długoterminową ocenę skuteczności w przypadku podania kolejnych implantów DEX;
 - leczenie standardowe obejmowało stosowanie wyłącznie leków ratunkowych, w tym podawanie kortykosteroidów systemowo, do ciała szklistego lub okołogałkowo natychmiast po nasileniu się zapalenia wewnątrzgałkowego. Wyniki dotyczące skuteczności u chorych, którzy otrzymali takie leczenie nie były rejestrowane, ponieważ w obu ramionach badania wystąpiło cenzurowanie w momencie, gdy wymagane było podanie terapii ratunkowej. W związku z cenzurowaniem danych w badaniu zastosowano metodę przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF). Należy zwrócić uwagę, że ta metoda może być stosowana, gdy brak danych wynika z przyczyn losowych, jednak w tym przypadku brak danych nie jest losowy, ponieważ oczekuje się, że większa liczba chorych po zabiegu pozorowanym otrzyma leki ratunkowe. Równocześnie Komisja PBAC uznała, że w celu oszacowania skuteczności w poszczególnych ramionach badania, zastosowanie LOCF na wszystkich wizytach terapeutycznych po rozpoczęciu leczenia ratunkowego stanowiło rozsądne podejście do rozwiązania tego ograniczenia;
 - jednym ze zidentyfikowanych ograniczeń w przypadku badań Teja 2019 i Hasanreisoğlu 2019 jest włączenie niewielkiej liczby chorych (odpowiednio 24 i 44 chorych).

Analitycy Agencji dodatkowo wśród ograniczeń wskazują:

- populacja z włączonych badań klinicznych nie odpowiada w pełni populacji z proponowanego programu lekowego. W badaniu POINT poza pacjentami z ZBN części tylnej, pośredniej lub całej błony naczyniowej, brali udział pacjenci z ZBN cz. przedniej (15% wszystkich pacjentów) oraz z ZBN cz. przedniej lub pośredniej. (18% wszystkich pacjentów). W badaniu HURON brali udział jedynie pacjenci z ZBN cz. tylnej lub pośredniej, nie włączono zaś pacjentów z zapaleniem całej błony naczyniowej oka. Uwagę zwraca fakt, że nie przeprowadzono zasadnej analizy w podgrupach ze względu na zajęcie procesem zapalnym części błony naczyniowej oka. Lek zarejestrowano w tylnej części błony naczyniowej a niasek dotyczy leczenia również części pośredniej i całości błony.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał, że część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania eksperymentalnego, które oceniałoby długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo deksametazonu w postaci implantu. W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki 2 badań obserwacyjnych: retrospektywnego badania Wallsh 2020, w którym przedstawiono wyniki chorych leczonych w latach 2009-2019 oraz 2-letniego prospektywnego badania Tufail 2018.

Analitycy Agencji dodatkowo wśród ograniczeń wskazują główne ograniczenie analizy klinicznej jako niepewność związana z przedstawionym komparatorem, co omówiono w rozdziale 4.1.1. niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Skuteczność kliniczna w badaniach eksperymentalnych z grupą kontrolną

Wyniki porównania DEX vs ITA

Poniżej przedstawiono wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) z acetonidem triamcynolonu 4 mg podawanym doszkliskowo (ITA) w zakresie skuteczności klinicznej z badania POINT. Poza ocenianym leczeniem, w obu badanych grupach pacjenci przyjmowali stałe dawki doustnych kortykosteroidów (<10 mg prednizonu na dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli było to możliwe przez co najmniej 4 tygodnie. Dodatkowo, chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe w celu leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, dozwolone było stosowanie do 3. leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

Wskaźnik zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BVCA) względem wartości początkowej był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu POINT. W obu grupach nastąpiła IS zmiana względem wartości początkowej, zarówno po 8. Jak i po 24. tygodniach obserwacji. Wyniki porównania deksametazonu w postaci implantu z triamcynolonem w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) wskazują na brak IS różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

- pomiar obrzęku płamki

Poprawa obrzęku płamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej oraz normalizacja obrzęku płamki (rozumiana jako mniej niż 2 odchylenia standardowe powyżej średniej normatywnej dla standaryzowanej oceny w badaniu OCT, co oznacza grubość siatkówki <260 μm) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy w badaniu POINT. Wyniki porównania DEX z ITA w zakresie obu punktów końcowych związanych z wielkością obrzęku płamki w obu badanych punktach czasowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy terapiami.

- pomiar grubości siatkówki w polu centralnym

Wskaźnik względnej zmiany grubości siatkówki w polu centralnym (CST) względem wartości początkowych w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT) po 8 tyg. leczenia był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu POINT. Potwierdzono hipotezę badawczą, że implant z deksametazonem był nie gorszy niż triamcynolon podawany doszkliskowo, jednak w teście na wyższość deksametazonu (superiority) różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki po 24 tyg. leczenia były zbliżone z wynikami uzyskanymi po 8 tyg. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) z acetonidem triamcynolonu 4 mg podawanym doszkliskowo (ITA), badanie POINT

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa leczona DEX (95%CI) N=79	Grupa leczona ITA (95%CI) N=82	HR (95%CI)
Wskaźnik zmiany wyniku BVCA względem wartości początkowej	po 8 tyg. leczenia	9,53 (7,01; 12,05)	9,70 (7,26; 12,13)	-0,16 (-3,67; 3,34)
	po 24 tyg. leczenia	9,21 (6,62; 11,80)	9,60 (6,87; 12,34)	-0,40 (-4,16; 3,37)
Poprawa obrzęku płamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej	po 8 tyg. leczenia	0,84 (0,74; 0,94)	0,79 (0,70; 0,88)	0,05 (-0,09; 0,19)
	po 24 tyg. leczenia	0,74 (0,61; 0,85)	0,73 (0,63; 0,83)	0,002 (-0,16; 0,16)
Normalizacja obrzęku płamki	po 8 tyg. leczenia	0,61 (0,48; 0,73)	0,47 (0,34; 0,60)	0,13 (-0,04; 0,30)
	po 24 tyg. leczenia	0,41 (0,28; 0,54)	0,36 (0,24; 0,48)	0,05 (-0,12; 0,22)
Wskaźnik względnej zmiany CST względem wartości początkowych w badaniu OCT	po 8 tyg. leczenia	0,54 (99,87% CI: 0,46; 0,63)	0,61 (99,87% CI: 0,53; 0,70)	0,88 (0,71; 1,08)
	po 24 tyg. leczenia	0,61 (99,87% CI: 0,52; 0,71)	0,64 (99,87% CI: 0,56; 0,74)	0,94 (0,77; 1,16)

Wyniki porównania DEX vs SHAM

Poniżej przedstawiono wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) z procedurą pozorowaną (SHAM) z badania HURON. Pacjentów w obu grupach leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, rozpoczynając 3 dni przed dniem badania (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu. Dodatkowo, chorzy mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne.

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)

Zmiana średniej wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej była IS lepsza w grupie leczonej DEX niż w grupie, która otrzymała procedurę pozorowaną plus leczenie standardowe, zarówno w 8. jak i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia.

Poprawa BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 3 linie), a także poprawa BCVA o ≥ 10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 2 linie) były IS lepsza w grupie DEX niż w grupie, która otrzymała procedurę pozorowaną plus leczenie standardowe, zarówno w 8. jak i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia.

- pomiar obrzęku plamki

Pomiar obrzęku plamki, mierzony jako zmniejszenie grubości plamki w porównaniu z pomiarem początkowym, wskazuje na IS przewagę DEX nad procedurą SHAM w 8 tyg. po zabiegu, jednak w późniejszym okresie (26 tyg. po zabiegu) różnica ta nie była istotna statystycznie.

- ocena zmętnienia w ciele szklistym

Ocena zmętnienia w ciele szklistym była jednym z głównych aspektów w badaniu HURON – uzyskanie zmętnienia równego zero po 8 tyg. leczenia było pierwszorzędownym punktem końcowym. Implant z deksametazonem okazał się IS lepszy niż interwencja pozorowana w zakresie uzyskania wyniku równego zero w populacji ITT, u chorych bez komórek zapalnych w komorze przedniej oraz u chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklanego we wszystkich ocenianych punktach czasowych. Jednakże, nie odnotowano IS różnicy pomiędzy interwencjami w zakresie uzyskania wyniku zero u chorych z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklanego.

Szczegółowe wyniki dla opisanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) z procedurą pozorowaną (SHAM) w zakresie skuteczności klinicznej z badania HURON

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Grupa leczona DEX (95%CI) n (%), N=77 chyba, że wskazano inaczej	Grupa leczona SHAM	MD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)	Zmiana średniej wartości BCVA względem wartości początkowej	po 8 tyg. leczenia	brak danych	brak danych	p<0,001	-	-
		po 26 tyg. leczenia	brak danych	brak danych	p<0,002	-	-
	Poprawa BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 3 linie)	po 8 tyg. leczenia	33 (42,9)	5 (6,6)	-	10,65 (3,87; 29,33)	0,36 (0,24; 0,49)
		po 26 tyg. leczenia	29 (37,7)	10 (13,2)	-	3,99 (1,78; 8,96)	0,25 (0,11; 0,38)
	Poprawa BCVA o ≥ 10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 2 linie)	po 8 tyg. leczenia	46 (59,7)	13 (17,1)	-	7,19 (3,39; 15,24)	0,43 (0,29; 0,56)
		po 26 tyg. leczenia	42 (54,5)	19 (25,0)	-	3,60 (1,81; 7,15)	0,30 (0,15; 0,44)

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Grupa leczona DEX (95%CI) n (%), N=77 chyba, że wskazano inaczej	Grupa leczona SHAM	MD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Pomiar obrzęku płamki	Zmniejszenie grubości płamki (µm) w porównaniu z pomiarem początkowym	po 8 tyg. leczenia	99,4 (151,8), N= 39	-12,4 (123,7), N=43	-87,0 (-147; -27); p=0,004	-	-
		po 26 tyg. leczenia	-50,2 (102,9), N=39	-35,5 (134,9), N=43	-14,7 (-66; 37) p=0,58	-	-
Ocena zmętnienia w ciele szklistym	Brak zmętnienia (uzyskanie wyniku wynoszącego 0) w populacji ITT	po 8 tyg. leczenia	36 (46,8)	9 (11,8)	-	6,54 (2,86; 14,95)	0,35 (0,22; 0,48)
		po 26 tyg. leczenia	24 (31,2)	11 (14,5)	-	0,17 (0,04; 0,30)	6 (4; 25)
	Brak zmętnienia u chorych bez komórek zapalnych w komorze przedniej	po 8 tyg. leczenia	34 (51,5), N=66	8 (17,0), N=47	-	5,18 (2,10; 12,75)	0,34 (0,18; 0,51)
	Brak zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +1,5 lub +2 w skali zmętnienia ciała szklistego	po 8 tyg. leczenia	31 (48,4), N=64	8 (12,1), N=66	-	6,81 (2,81; 16,53)	0,36 (0,22; 0,51)
		po 26 tyg. leczenia	23 (35,9)*, N=64	11 (16,7)*, N=66	-	2,80 (1,23; 6,40)	0,19 (0,04; 0,34)
	Brak zmętnienia u chorych z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklistego	po 8 tyg. leczenia	5 (41,7), N=12	1 (10,0), N=10	-	6,43 (0,60; 68,31)	0,32 (-0,02; 0,65)
po 26 tyg. leczenia		1 (8,3)*, N=12	1 (10,0)*, N=10	-	0,82 (0,04; 15,00)	-0,02 (-0,26; 0,23)	

* wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu w publikacji Lowder 2011

- jakość życia

Jakość życia w badaniu HURON oceniano za pomocą Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (NEI VFQ-25). Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych obejmuje 11 domen: ogólne zdrowie, ogólne widzenie, widzenie do blizy, widzenie do dali, prowadzenie samochodu, widzenie obwodowe, widzenie barwne, bóle gałki ocznej, związane z widzeniem pełnienie roli, związana z widzeniem niesamodzielność, związane z widzeniem funkcjonowanie społeczne, związane ze wzrokiem zdrowie psychiczne (tłumaczenie nazw domen w niniejszym raporcie pochodzi od analityków Agencji). Każda z domen oceniana jest w skali od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą ocenę funkcji wzrokowych. Ogólny wynik złożony jest obliczany jako średnia punktów z poszczególnych domen z wyłączeniem domeny ogólnego zdrowia. Pacjenci wypełniali kwestionariusz NEI VFQ-25 na początku badania, a następnie w 8., 16. oraz 26. tygodniu, a także w momencie wcześniejszego zakończenia badania. Analizę statystyczną wykonano dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów oraz wypełnili kwestionariusz przed rozpoczęciem badania oraz na co najmniej jednej wizycie kontrolnej. Istotność statystyczną przyjęto dla $p < 0,05$, a istotność kliniczną jako wzrost o 5-10 punktów w domenach oraz w złożonym średnim wyniku. Na początku badania średni złożony wynik NEI VFQ-25 wynosił 63,7 pkt w grupie DEX i 71,3 pkt w grupie SHAM. Średni złożony wynik był IS lepszy w grupie DEX niż w grupie SHAM w 8. oraz w 26 tyg. badania (różnica była też istotna klinicznie). Szczegóły przedstawiono na rysunku oraz w tabeli poniżej.

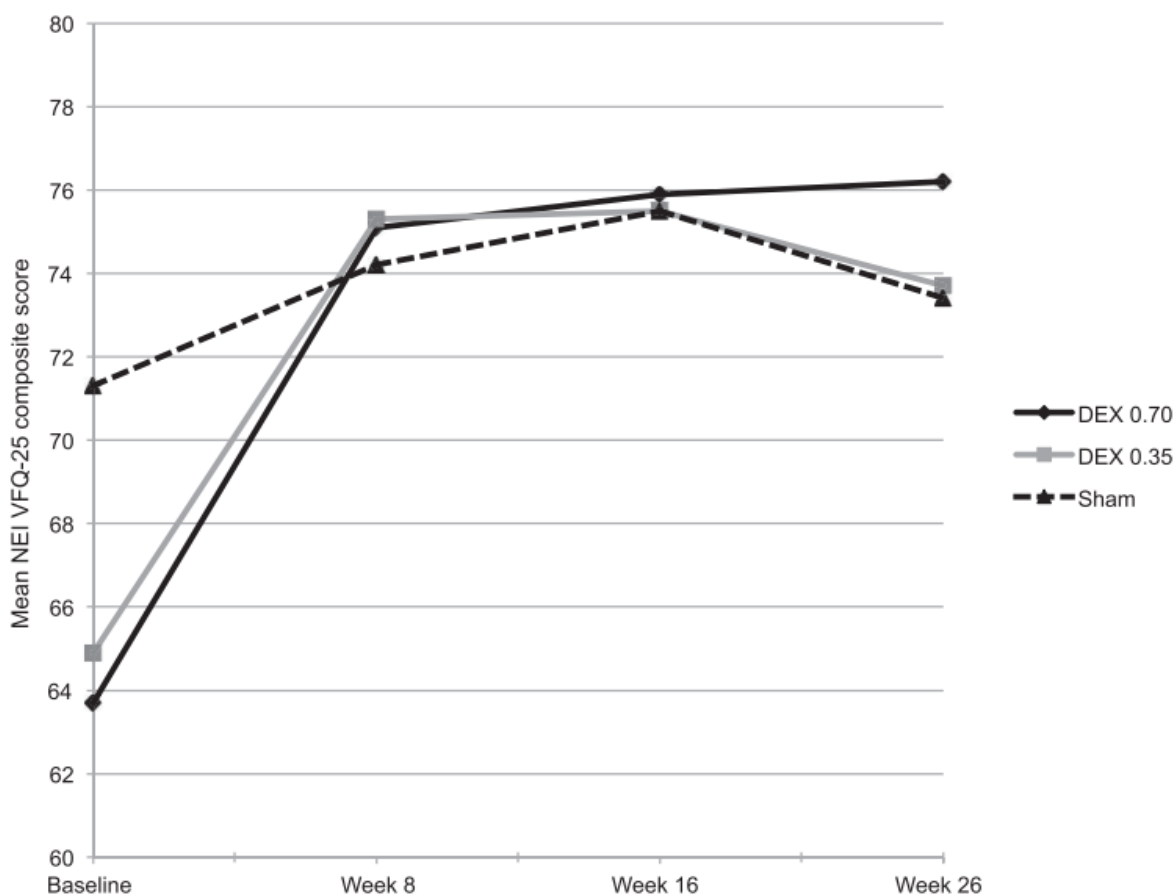
Tabela 31. Wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszkliskowo (DEX) z procedurą pozorowaną (SHAM) w zakresie jakości życia z badania HURON

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa leczona DEX (95%CI) Zmiana wyniku w skali VFQ-25* N=73	Grupa leczona SHAM Zmiana wyniku w skali VFQ-25 N=74	MD**, p
Średni złożony wynik	po 8 tyg. leczenia	9,6	4,2	5,4, p=0,007
	po 26 tyg. leczenia	10,1	2,8	7,3, p=0,001

* podane wartości zostały oszacowane przez autorów publikacji Lightman 2013 z wykresu dla wartości bezwzględnych, nie podano SD

** obliczenia wnioskodawcy

*** wartość p wskazana przez autorów publikacji Lightman 2013



Rysunek 1. Średni złożony wynik NEI-VFQ uzyskany w badaniu HURON

Odsetek pacjentów, odczuwających klinicznie istotną różnicę był IS większy w grupie DEX w dziewięciu spośród jedenastu ocenianych domen (ogólne widzenie, widzenie do bliży (po 8.tyg.), widzenie do dali, widzenie obwodowe (po 8.tyg.), widzenie barwne, bóle gałki ocznej, związane z widzeniem pełnienie roli, związana z widzeniem niesamodzielność, związane z widzeniem funkcjonowanie społeczne, związane ze wzrokiem zdrowie psychiczne (różnicy istotnej klinicznie nie zaobserwowano w domenie zdrowia ogólnego oraz prowadzenia samochodu, a także w domenie widzenia do bliży po 26 tyg. oraz widzenia obwodowego po 26 tyg.). Szczegółowe dane znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 88-90.

4.2.1.2. Skuteczność kliniczna w badaniach jednoramiennych

Wnioskodawca przedstawił wyniki prospektywnego badania jednoramiennego Pohlman 2018, a także wyniki czterech badań obserwacyjnych (Wallsh 2020, Teja 2019, Hasanreisoglu 2019, Pleyer 2014).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo wyniki badań obserwacyjnych. Wyniki badania Pohlman 2018 znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 91-98, odstąpiono od przedstawiania ich w AWA, ponieważ wszyscy pacjenci w badaniu Pohlman 2018 przed włączeniem do badania otrzymali doszkliskowo lek sterydowy.

Wyniki trzech (Wallsh 2020, Teja 2019, Pleyer 2014) spośród czterech opisanych przez wnioskodawcę badań obserwacyjnych wskazują, że zastosowanie DEX nie miało IS wpływu na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku w stosunku do wartości wyjściowej. Ponadto, odnalezione badania interwencyjne zgodnie wskazują, że zastosowanie DEX miało IS wpływ na zmniejszenie grubości płamki (Wallsh 2020, Pleyer 2014), zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (Teja 2019, Hasanreisoglu 2019) oraz zwiększenie odsetka chorych bez zmętnienia ciała szklстого (Hasanreisoglu 2019, Pleyer 2014). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki obserwacyjnych badań jednoramiennych w zakresie skuteczności DEX u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej

Punkt końcowy	Wallsh 2020	Teja 2019	Hasanreisoglu 2019	Pleyer 2014
Populacja w badaniu, dla której przedstawiono wyniki i okres obserwacji w badaniu	Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej, N=154 długość leczenia: 564,4±52,5 dnia.	Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej, N=24 Okres obserwacji: 3 miesiące	Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej, N=44 (62 oczu) Okres obserwacji: 12 mies. (12; 64) Przedstawiono wyniki dla chorych, którzy otrzymali 1 implant z deksametazonem	Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej, z obrzękiem płamki żółtej i/lub zmętnieniem ciała szklстого, N=84 Okres obserwacji: 24 tyg.
Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) - średni wynik BCVA w skali logMAR	brak IS różnicy pomiędzy wartością na pierwszej wizycie oraz ≥4 tyg. po zakończeniu leczenia	brak IS różnicy pomiędzy wartością wyjściową i po 3 miesiącach	różnica IS poprawa BVCA z 0,55 logMAR przed leczeniem (N=62) do 0,35 logMAR 6 mies. po leczeniu (N=52); p<0,001.	brak IS różnicy BVCA na początku badania wyniosła 0,68±0,47 logMAR, a w 24 tyg. zmniejszyła się do 0,62 logMAR, jednak różnica nie była IS.
Pomiar grubości płamki	różnica IS Zmniejszenie grubości płamki po leczeniu DEX w badaniu CMT z 367,2 µm na pierwszej wizycie do 322,0 µm ≥4 tyg. po zakończeniu leczenia (p<0,05)	nie podlegał ocenie	nie podlegał ocenie	różnica IS zmniejszenie średniej grubości płamki z 463 µm do 299,5 µm na wizycie kontrolnej w 4 tygodniu (p<0,001).
Pomiar centralnej grubości siatkówki	nie podlegał ocenie	różnica IS zmniejszenie średniej centralnej grubości siatkówki z 456 µm przed rozpoczęciem leczenia do 273 po 3 miesiącach µm (p=0,05)	różnica IS Zmniejszenie CFT z 386 µm przed leczeniem do 302 µm po 6 mies. od podania implantu z deksametazonem	nie podlegał ocenie
Pomiar zmętnienia ciała szklстого	nie podlegał ocenie	nie podlegał ocenie	różnica IS odsetek chorych z wynikiem 0 był IS większy po 6 mies. (p<0,001) niż przed leczeniem (89% vs 47% chorych).	różnica IS odsetek chorych z wynikiem 0 był IS większy po 4 tyg. (p<0,001) niż przed leczeniem (61% vs 19%).

4.2.1.3. Skuteczność kliniczna DEX w badaniach wtórnych

Ocenę skuteczności DEX we wnioskowanej populacji przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.15., na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą Liao 2022 oraz przeglądu systematycznego bez metaanalizy Saincher 2020. Z uwagi na fakt, iż w badaniu Liao 2022 dla przedstawienia skuteczności DEX wykorzystano jedynie publikację Lowder 2011 (z opisanego wyżej badania HURON), a badaniu Saincher 2022 nie odniesiono się do żadnego komparatora, odstąpiono od przedstawienia wyników w niniejszej AWA.

4.2.1.4. Bezpieczeństwo w badaniach eksperymentalnych z grupą kontrolną

Wyniki porównania DEX vs ITA

Poniżej przedstawiono wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszklistkowo (DEX) z acetonidem triamcynolonu 4 mg podawanym doszklistkowo (ITA) w zakresie bezpieczeństwa terapii z badania POINT. Poza ocenianym leczeniem, w obu badanych grupach pacjenci przyjmowali stałe dawki doustnych kortykosteroidów (<10 mg prednizonu na dobę) i leki immunosupresyjne, jeśli było to możliwe przez co najmniej 4 tygodnie. Dodatkowo, chorzy mogli przyjmować leki ogólnoustrojowe w celu leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, dozwolone było też stosowanie do 3. leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

- zgony

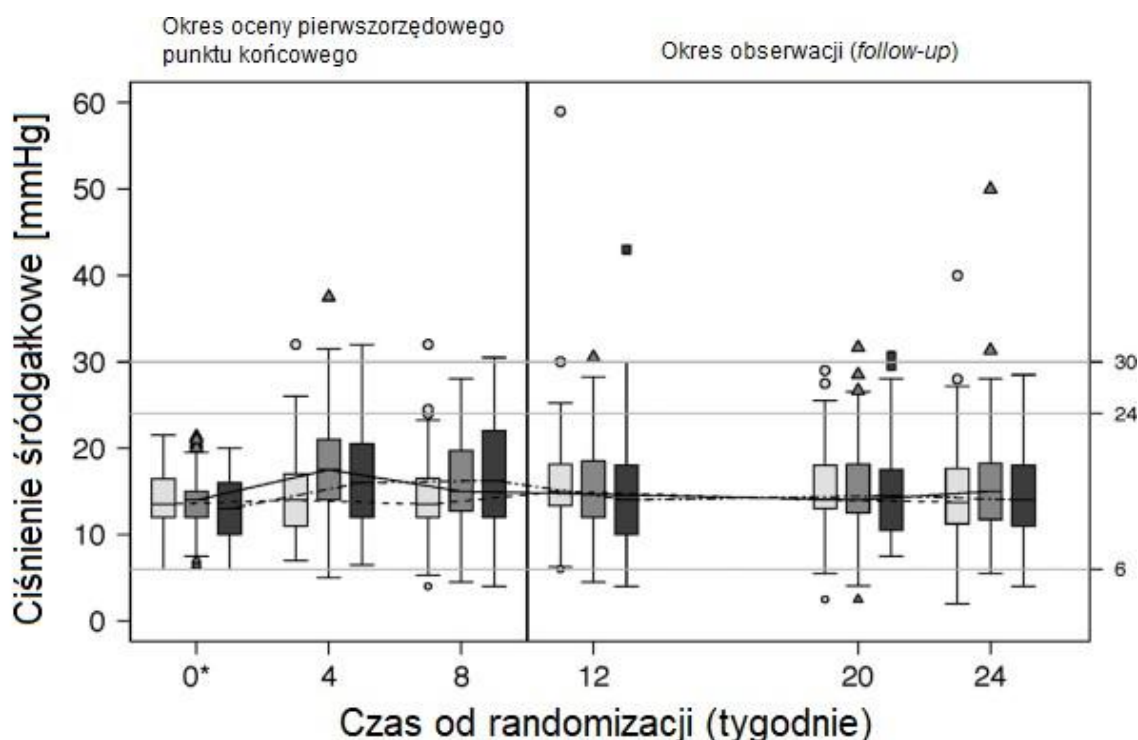
W badaniu POINT w żadnej z badanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. nie odnotowano zgonu.

- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu POINT w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane SAEs wystąpiły u 6 spośród 64 pacjentów w grupie DEX oraz u 5 spośród 63 pacjentów w grupie ITA. Różnica nie była IS.

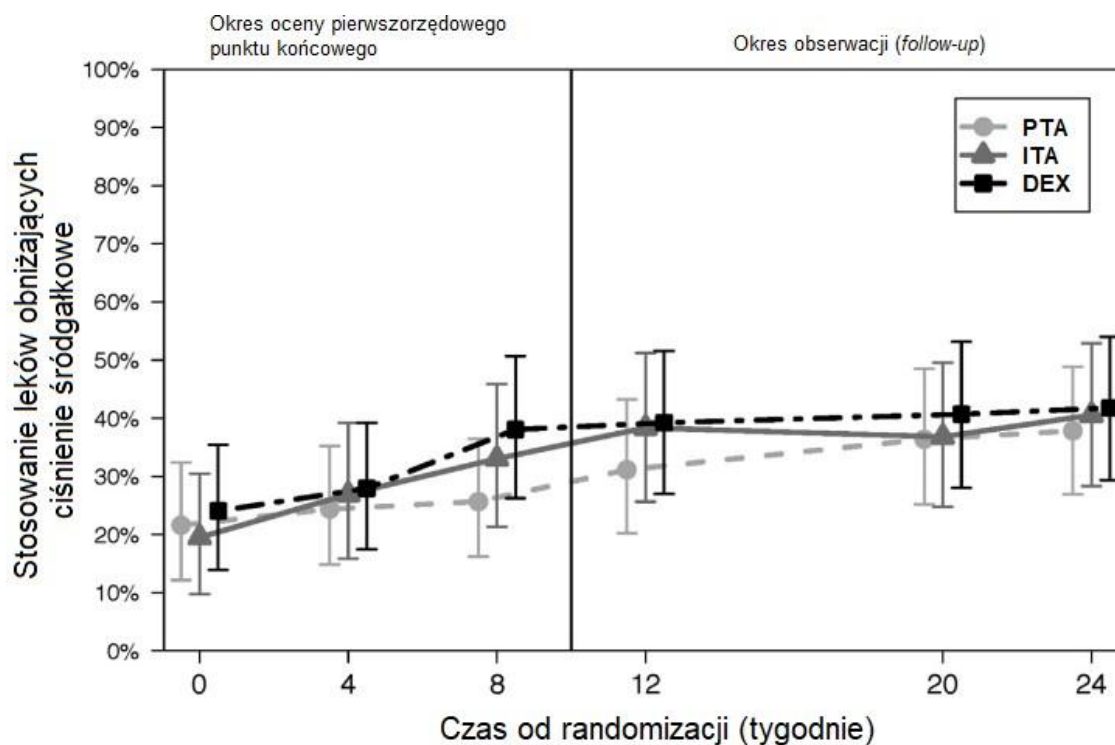
- zmiana ciśnienia śródgałkowego

W badaniu POINT w obu badanych grupach przez cały okres obserwacji ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się na porównywalnym poziomie i między grupami nie było IS różnic, co przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Ciśnienie śródgałkowe u pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami w badaniu POINT

Wraz z upływem czasu obserwacji, w obu grupach wzrastał odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność zastosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były IS, co przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Konieczność stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe u pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami w badaniu POINT, źródło: AKL wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla punktów końcowych związanych z ciśnieniem śródgałkowym w badaniu POINT, z okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. Dla żadnego z punktów końcowych nie odnotowano IS różnicy pomiędzy DEX a ITA.

Tabela 33. Wyniki porównania DEX vs ITA w zakresie punktów końcowych związanych z ciśnieniem śródgałkowym w badaniu POINT, okres obserwacji: 24 tyg., źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Grupa leczona DEX Skumulowany odsetek zdarzeń w 24 tyg. (95%CI) [%] N=78 chyba, że wskazano inaczej	Grupa leczona ITA Skumulowany odsetek zdarzeń w 24 tyg. (95%CI) [%] N=81 chyba, że wskazano inaczej	Porównanie DEX vs ITA HR (95% CI), p
Wzrost IOP ≥ 10 mmHg	39 (20; 53)	26 (13; 38)	1,43 (0,72; 2,81), p=0,30
IOP ≥ 24 mmHg	41 (26; 53)	30 (17; 40)	1,32 (0,72; 2,43), p=0,37
IOP ≥ 30 mmHg	4 (0; 8)	6 (1; 12)	0,64 (0,16; 2,59), p=0,53
Hipotonia IOP < 6 mmHg	12 (0; 24), N=77	6 (1; 12)	1,08 (0,31; 3,71), p=0,90
Leczenie obniżające IOP	34 (18; 48), N=60	43 (22; 59), N=62	1,12 (0,54; 2,29), p=0,76
Obniżenie ostrości widzenia ≥ 15 liter	5 (0; 10)	10 (0; 22)	1,45 (0,34; 6,26), p=0,62

Wyniki porównania DEX vs SHAM

Poniżej przedstawiono wyniki porównania implantu zawierającego deksametazon 0,7 mg podawanego doszklitkowo (DEX) z procedurą pozorowaną (SHAM) z badania HURON. Pacjentów w obu grupach leczono miejscowym antybiotykiem okulistycznym 4 razy dziennie, rozpoczynając 3 dni przed dniem badania (dzień 0.) i kontynuując przez 3 dni po zabiegu. Dodatkowo, chorzy mogli stosować miejscowe kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy ogólnoustrojowe i ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne.

- zgony

W badaniu HURON nie oceniano częstości występowania zgonu w badanych grupach.

- ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu HURON w okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg., w grupie leczonej DEX ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u siedmiu spośród 76 pacjentów oraz u pięciu spośród 75 pacjentów z grupy SHAM. Różnica nie była IS statystycznie; OR=1,42 (95% CI: 0,43; 4,69), RD=0,03 (95%CI: -0,06; 0,11). Szczegółowe porównanie interwencji w zakresie poszczególnych SAEs przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 129 (dla żadnego analizowanego SAE różnica nie była IS).

- oczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TROAE)

W badaniu HURON w okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg. częstość występowania TROAE ogółem była IS wyższa w grupie leczonej DEX niż SHAM. Ponadto, w grupie leczonej DEX IS częściej niż w grupie leczonej SHAM występowała: zaćma, nadciśnienie oczne oraz zwiększone ciśnienie śródgałkowe, natomiast dla pozostałych ocenianych TROAE nie odnotowano IS różnic. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki porównania DEX z SHAM w zakresie częstości występowania ocznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TROAE) w badaniu HURON, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy		Grupa leczona DEX n (%), N=76	Grupa leczona SHAM n (%), N=75	OR (95% CI)	RD (95% CI)
TROAE ogółem	TROAE ogółem	45 (59,2)*	21 (28,0)*	3,73 (1,89; 7,37)	0,31 (0,16; 0,46)
zaburzenia w obrębie oka	krwotok spojówkowy	19 (25,0)	10 (13,3)	2,17 (0,93; 5,04)	0,12 (-0,01; 0,24)
	dyskomfort w oku	9 (11,8)	3 (4,0)	3,22 (0,84; 12,42)	0,08 (-0,01; 0,16)
	zaćma	8 (10,5)	2 (2,7)	4,29 (0,88; 20,94)	0,08 (0,0006; 0,16)
	nadciśnienie oczne	5 (6,6)	0 (0,0)	7,70 (1,30; 45,52)	0,07 (0,01; 0,13)
	ból oka	4 (5,3)	5 (6,7)	0,78 (0,20; 3,02)	-0,01 (-0,09; 0,06)
	przekrwienie spojówek	3 (3,9)	6 (8,0)	0,47 (0,11; 1,96)	-0,04 (-0,12; 0,03)
	obrzęk spojówek	3 (3,9)	2 (2,7)	1,50 (0,24; 9,24)	0,01 (-0,04; 0,07)
	zaćma podtorebkowa	2 (2,6)	2 (2,7)	0,99 (0,14; 7,19)	-0,0004 (-0,05; 0,05)
	postrzeganie mętów w oku (ang. myodesopsia)**	2 (2,6)	0 (0,0)	7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)
	męty w ciele szklistym	2 (2,6)	0 (0,0)	7,39 (0,46; 119,26)	0,03 (-0,02; 0,07)
	odwarstwienie siatkówki	2 (2,6)	1 (1,3)	2,00 (0,18; 22,54)	0,01 (-0,03; 0,06)
	obrzęk powiek	1 (1,3)	3 (4,0)	0,32 (0,03; 3,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)
	obrzęk oczu	0 (0,0)	4 (5,3)	0,13 (0,02; 0,93)	-0,05 (-0,11; 0,0027)
	rumień powieki	0 (0,0)	2 (2,7)	0,13 (0,01; 2,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)
badania diagnostyczne	zwiększone ciśnienie śródgałkowe	17 (22,4)	3 (4,0)	6,92 (1,93; 24,74)	0,18 (0,08; 0,29)

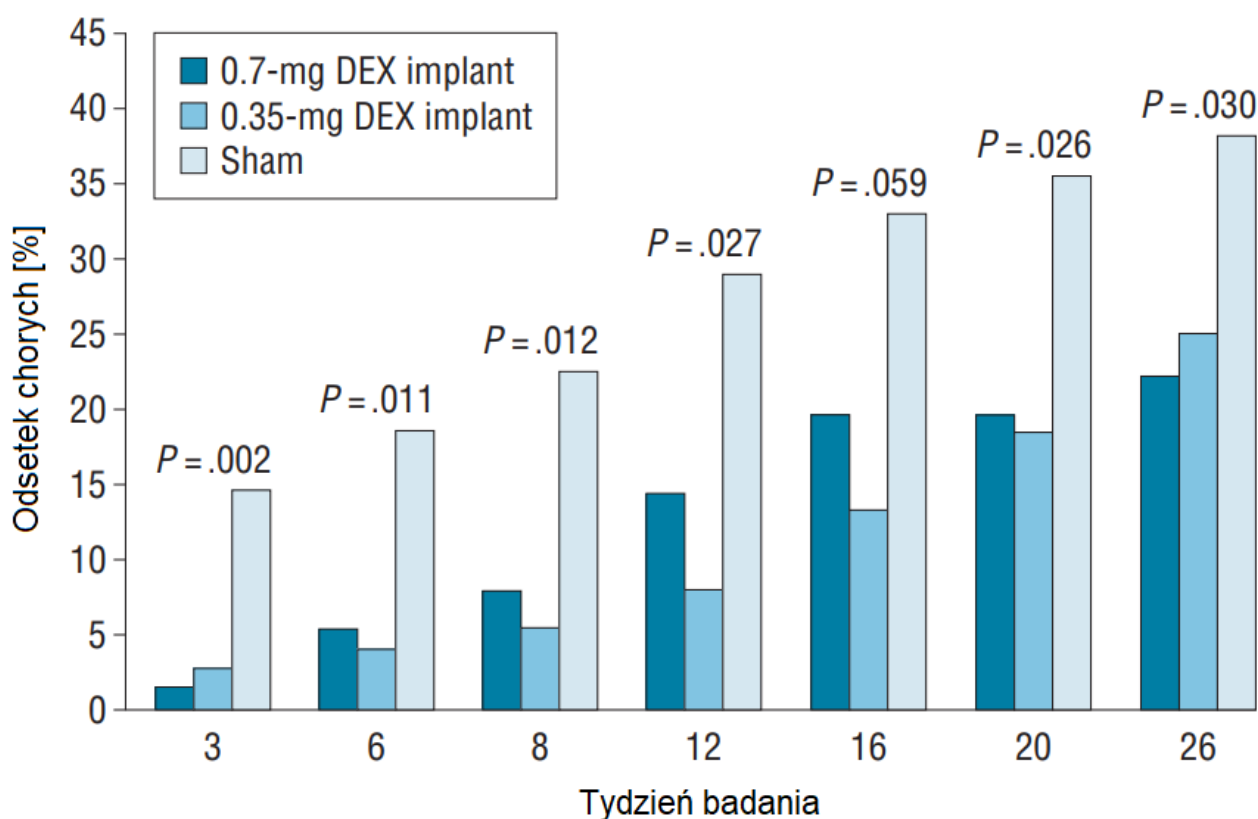
- zmiana ciśnienia śródgałkowego

W badaniu HURON odsetek oczu, w których wystąpiło ciśnienia śródgałkowego wynoszące co najmniej 35 mmHg wynosił mniej niż 5% we wszystkich grupach badanych, a odsetek oczu, w których wystąpiło ciśnienia śródgałkowego wynoszące co najmniej 25 mmHg wynosił mniej niż 10% we wszystkich grupach badanych. Różnice pomiędzy grupami nie były IS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Jednakże, w badaniu HURON obserwowano stały wzrost odsetka chorych wymagających leczenia ratunkowego, przy czym w grupie otrzymującej DEX, w każdym punkcie czasowym konieczność stosowania leczenia ratunkowego była IS rzadsza niż w grupie, u której zastosowano procedurę pozorowaną. Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 35. Wyniki porównania DEX z SHAM w zakresie zmian ciśnienia śródgałkowego w badaniu HURON

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Grupa leczona DEX n (%), N	Grupa leczona SHAM n(%), N	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Ciśnienie śródgałkowe	Odsetek oczu, w których wystąpiło IOP ≥ 35 mmHg	po 8 tyg. leczenia	2 (2,7), N=73	0 (0,0), N=71	7,29 (0,45; 117,72)	0,03 (-0,02; 0,07)
		po 26 tyg. leczenia	0 (0,0), N=74	0 (0,0), N=72	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)
	Odsetek oczu, w których wystąpiło IOP ≥ 25 mmHg	po 8 tyg. leczenia	3 (4,1), N=73	0 (0,0), N=71	7,39 (0,76; 72,24)	0,04 (-0,01; 0,09)
		po 26 tyg. leczenia	0 (0,0), N=74	3 (4,0), N=72	0,13 (0,01; 1,25)	-0,04 (-0,09; 0,01)
Leczenie ratunkowe	Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia ratunkowego	po 8 tyg. leczenia	6 (7,8)*, N=77	17 (22,4)*, N=76	0,29 (0,11; 0,79)	-0,15 (-0,26; -0,03)
		po 26 tyg. leczenia	17 (22,1)*, N=77	29 (38,2)*, N=76	0,46 (0,23; 0,93)	-0,16 (-0,30; -0,02)



Rysunek 4. Odsetek chorych, u których wystąpiła konieczność zastosowania leczenia ratunkowego w badaniu HURON, źródło: AKL wnioskodawcy

4.2.1.5. Bezpieczeństwo w badaniach jednoramiennych

Wnioskodawca przedstawił wyniki prospektywnego badania jednoramiennego Pohlman 2018, a także wyniki pięciu badań obserwacyjnych (Wallsh 2020, Teja 2019, Tufail 2018, Hasanreisöglü 2019, Pleyer 2014).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo wybrane wyniki badań obserwacyjnych. Wyniki badania Pohlman znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 143, odstąpiono od przedstawiania ich w AWA, ponieważ wszyscy pacjenci w badaniu Pohlman 2018 przed włączeniem do badania otrzymali doszkliskowo lek sterydowy.

Wszystkie badania obserwacyjne odnosiły się do kwestii ciśnienia śródgałkowego. Badania Wallsh 2020 oraz Hasanreisöglü 2019 wskazują na zwiększenie średniej wartości IOP względem wartości początkowej, podczas gdy badanie Teja 2019 wskazuje na zmniejszenie wartości IOP po okresie obserwacji. Jednocześnie, badanie Teja 2019, podobnie jak badanie Tufail 2018 oraz Pleyer 2014 wskazują, że podwyższone IOP było jednym z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Tufail 2018, u 39% pacjentów z wszczepioną wcześniej soczewką fakijną, którzy otrzymali DEX, konieczne było wykonanie zabiegów chirurgicznych: najczęściej była to operacja zaćmy (u 25% chorych) lub wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (u 12% chorych). W badaniu Wallsh 2020 operację zaćmy wykonano w niemal 77% oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną, zaś chirurgię filtracyjną z powodu jaskry w 12% wszystkich oczu, do których podano implant z DEX.

W badaniach Wallsh 2020 oraz Tufail 2018 wśród zdarzeń niepożądanych wymieniono progresję lub powstanie zaćmy w oczach z wcześniej wszczepioną soczewką fakijną.

Wydaje się zatem, że u osób z wszczepioną soczewką fakijną podawanie implantu z deksametazonem może być obarczone podwyższonym ryzykiem powstania zaćmy i związaną z tym koniecznością interwencji chirurgicznej.

Szczegóły dotyczące wybranych punktów końcowych znajdują się w tabeli poniżej, zaś więcej informacji znajduje się w AKL wnioskodawcy na stronach 143-151.

Tabela 36. Wyniki obserwacyjnych badań jednoramiennych w zakresie bezpieczeństwa DEX u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej

Punkt końcowy	Wallsh 2020	Teja 2019	Tufail 2018	Hasanreisöglü 2019	Pleyer 2014
Populacja	Pacjenci m.in. z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej oka, N=128 pacjentów (154 oczu z ZBN) długość leczenia: 564,4±52,5 dnia.	Pacjenci z zapaleniem tylnej części błony naczyniowej, N=24 pacjentów Okres obserwacji: 6 mies.	Pacjenci z nieinfekcyjnym ZBN części tylnej. N=151 pacjentów (197 oczu) Okres obserwacji: 24 mies.	Pacjenci z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej, N=44 pacjentów (62 oczu) Okres obserwacji: 6 mies. Przedstawiono wyn ki dla chorych, którzy otrzymali 1 implant z deksametazonem	Pacjenci z zapaleniem części pośredniej lub tylnej błony naczyniowej, z obrzękiem płamki żółtej i/lub zmętnieniem ciała szklistego, N=84 pacjentów Okres obserwacji: 24 tyg.
Zmiana IOP	Zmiana średniej wartości ciśnienia śródgałkowego ze 14,7 mm Hg na początku badania do wartości 15,3 mm Hg pod koniec leczenia	Podwyższone IOP było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, wystąpiło u 7 (29,2%) pacjentów. Zmiana średniej wartości IOP z 15,70 mm Hg na początku badania do 13,45 mm Hg po 6 miesiącach (zmniejszenie wartości średniej).	Nadciśnienie oczne o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiło u 3 (1,5%) chorych, zwiększone IOP dowolnego stopnia wystąpiło u 28 (14,2%) chorych, a stopnia ciężkiego u 1 (0,5%) pacjenta	Zmiana średniej wartości IOP z 14,2 mm Hg na 15,4 mm Hg po 6 mies. (brak IS)	Ciśnienie śródgałkowe (IOP) ≥ 25 mm Hg wystąpiło u 13 (15,5%) pacjentów, a IOP ≥ 35 mm Hg wystąpiło u 3 (3,6%) pacjentów

Punkt końcowy	Wallsh 2020	Teja 2019	Tufail 2018	Hasanreisoğlu 2019	Pleyer 2014
Zabiegi chirurgiczne w obrębie oka	W czasie okresu obserwacji wykonano chirurgię filtracyjną z powodu jaskry (ang. incisional glaucoma surgery) w 18 (11,7%) spośród 154 oczu oraz operację zaćmy w 23 (76,7%*) spośród 30 oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną	-	Dowolny zabieg w obrębie oka (inny niż wstrzyknięcie implantu DEX) wykonano w 76 (38,6%) spośród 197 oczu. Najczęściej wykonywano operację zaćmy – w 25 (25%) spośród 100 oczu oraz wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (implantu) u 12 (12%) spośród 100 oczu.	-	-
Zaćma – powstanie zaćmy lub progresja zaćmy	Progresja zaćmy wystąpiła w 25 (83,3%) spośród 30 oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną	-	Progresja zaćmy stopnia dowolnego wystąpiła w 23 (23,0%), a stopnia ciężkiego w 6 (6,0%) spośród 100 oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną. Powstanie zaćmy dowolnego stopnia dotknęło 16 (16%), a stopnia ciężkiego 2 (2%) spośród 100 oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną.	-	-

*dane podane przez wnioskodawcę, w publikacji Wallsh 2020 podano odsetek 79,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

4.2.1.6. Skuteczność kliniczna DEX w badaniach wtórnych

Ocenę skuteczności DEX we wnioskowanej populacji przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.15., na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą Liao 2022 oraz przeglądu systematycznego bez metaanalizy Saincher 2020. Z uwagi na fakt, iż w badaniu Liao 2022 dla przedstawienia skuteczności DEX wykorzystano jedynie publikację Lowder 2011 (z opisanego wyżej badania HURON), a badaniu Saincher 2022 nie odniesiono do żadnego komparatora, odstąpiono od przedstawienia wyników w niniejszej AWA.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL Ozurtex

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem OZURDEX obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklistego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklistego). Rzadziej zgłaszane, ale poważniejsze działania niepożądane obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki. Nie zidentyfikowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu OZURDEX z wyjątkiem bólu głowy i migreny.

Poniżej przedstawiono częste oraz bardzo częste działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania na podstawie ChPL Ozurdex. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 37. Działania niepożądane dla deksametazonu, na podstawie ChPL Ozurdex

Kategorie MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	często
	migrena	rzadko
Zaburzenia oka	zwiększone ciśnienie śródgałkowe**, zaćma**, wylew spojówkowy*	bardzo często
	nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklanego**, zmniejszona ostrość widzenia*, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklanego*, męty ciała szklanego*, zmętnienie ciała szklanego*, zapalenie powiek, ból oka*, fotopsja*, obrzęk spojówek*, przekrwienie spojówek*	często
	martwicze zapalenie siatkówki, wewnętrzne zapalenie oka*, jaskra, odwarstwienie siatkówki*, przetarcie siatkówki*, zmniejszone ciśnienie wewnątrz oka*, zapalenie komory przedniej*, obecność komórek zapalnych i zmętnienie komory przedniej*, nieprawidłowe czucie w oku*, swędzenie powiek, zaczerwienienie twardówki*	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	przemieszczenie implantu* (migracja implantu) z obrzękiem rogówki lub bez, powikłania implantacji powodujące uszkodzenie tkanek oka* (nieprawidłowe umieszczenie implantu).	rzadko

* działania niepożądane uznane za związane z samym zabiegiem wstrzyknięcia do ciała szklanego (częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest proporcjonalna do liczby wstrzykniętych implantów).

** w 24-miesięcznym badaniu obserwacyjnym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie leczenia obrzęku płamki występującego po niedrożności żył siatkówki oraz nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka, te działania niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali >2 wstrzyknięcia w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali ≤ 2 wstrzyknięcia; powstanie zaćmy (24,7% wobec 17,7%), progresja zaćmy (32,0% wobec 13,1%), krwotok do ciała szklanego (6,0% wobec 2,0%), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (24,0% wobec 16,6%).

Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Ozurdex

Bezpieczeństwo kliniczne podania implantu OZURDEX u pacjentów z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającego się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą ślepej próby bez grupy kontrolnej. Łącznie 77 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej implant OZURDEX, a 76 pacjentów — do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. 26-tygodniowe badanie ukończyło łącznie 73 pacjentów (95%) poddanych randomizacji i leczeniu za pomocą implantu OZURDEX. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w obrębie badanego oka u pacjentów, którzy otrzymali implant OZURDEX, był wylew podspojówkowy (30,3%), zwiększone ciśnienie śródgałkowe (25,0%) i zaćma (11,8%).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii deksametazonem. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 89 686 pacjentów. Najwięcej pochodziło z Ameryki (36%). Najwięcej działań zareportowano w latach 2018, 2019, 2020 (po 12%). Najwięcej zgłaszano w grupie wiekowej 45 – 64 lat (28%).

Tabela 38. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ozurdex wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		20 334
	gorączka	2 636
	zmęczenie	2 407
	nieskuteczność leku	1 875
Infekcje i zakażenia		15 059
	zapalenie płuc (Pneumonia)	3 412
	sepsa	1 501
	infekcje	937
Zaburzenia układu pokarmowego		14 805
	nudności	3 876
	biegunka	2 755
	wymioty	2 640
Zaburzenia układu nerwowego		12 479
	zawroty głowy	1 927
	neuropatia obwodowa	1 662
	ból głowy	1 355
Zaburzenia układu oddechowego		11 820
	czkawka	3 926
	duszności	2 525
	zatorowość płucna	888

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego, które nie miałyby odzwierciedlenia w aktualnej na dzień oceny charakterystyce produktu leczniczego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (produkt leczniczy Ozurdex) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka. Deksametazon w postaci implantu doszklistkowego porównano z acetonidem triamcynolonu podawanym w iniekcji doszklistkowej w ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną), w trzyletnim horyzoncie czasowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków, przepisania i podania, kwalifikacji, diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia. Koszt komparatora przyjęto w oparciu o wycenę JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” i B98A „Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Deksametazon	Acetonid triamcynolonu
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie deksametazonu w miejsce acetonidu triamcynolonu jest [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy cena zbytu netto leku Ozurdex, przy których koszt terapii deksametazonem jest taki sam jak koszt terapii acetonidem triamcynolonu wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania deksametazonu jest nie wyższy niż koszt stosowania acetonidu triamcynolonu, wynosi [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (28 scenariuszy). Testowano m.in. zmianę założeń [REDACTED]. Analizy wrażliwości prawidłowe. [REDACTED].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Patrz 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Trzyletni horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	-	Nie dotyczy – analiza minimalizacji kosztów
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	-	Nie dotyczy – analiza minimalizacji kosztów
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca oparł wybór komparatora na opinii jednego eksperta klinicznego, który jako polską praktykę kliniczną wskazał jedynie dożklistkowe podawanie acetonidu triamcynolonu. Tymczasem eksperci ankietowani przez Agencję wskazują, że komparatorem mogłyby być ponadto m.in. okołogałowe wstrzyknięcia steroidów (metyloprednizolonu lub acetonidu triamcynolonu) czy dożklistkowy implant fluocynolonu.

Wnioskodawca prawidłowo wskazuje, że najprawdopodobniej wszystkie powyższe komparatory są finansowane w ramach JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” i B98A „Leczenie zachowawcze okulistyki > 17 r.ż.”, jednak w opinii prof. Rękaśa możliwe jest też podanie ambulatoryjne. Wybór konkretnej substancji nie ma zatem wpływu na koszty jednostkowego podania, ale nie przedstawiono informacji o częstości podań innych komparatorów. Wobec braku porównań leku Ozurdex z innymi komparatorami nie jest możliwe określenie, czy technologie te mają zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo, a więc czy wnioskodawca prawidłowo zastosował analizę minimalizacji kosztów. W opinii analityków Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza nie pozwala na pełną ocenę wnioskowanego leku.

Pod koniec przyjętego przez wnioskodawcę trzyletniego horyzontu czasowego 3 lub 4% kontynuuje terapię w analizie podstawowej, odpowiednio deksametazonem i acetonidem triamcynolonu. Wydaje się, że horyzont czasowy powinien być dłuższy, ponieważ dopiero po 4 latach wszyscy pacjenci przerywają terapię. Wydłużenie horyzontu czasowego do 4 lat ma jednak znikomy wpływ na wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał częstość stosowania leków wykorzystaną w modelu z częstościami raportowanymi w innych badaniach klinicznych. W opinii wnioskodawcy wykazano dostateczną zbieżność, jednak należy zaznaczyć, że walidacja zewnętrzna polega na porównaniu wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Częstość podań została przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych oceniających skuteczność deksametazonu we wnioskowanym wskazaniu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii deksametazonem w postaci implantu do ciała szklistego oka w leczeniu pacjentów dorosłych z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, odbywa się w ramach jednorodnej grupy pacjentów, w których stosowany jest acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doszklistkowej. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji deksametazonu w implantacie doszklistkowym, stosowanym w ramach nowego programu lekowego.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej oraz udziałów technologii. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, kosztowych oraz epidemiologicznych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane epidemiologiczne, charakteryzujące się wysoką niejednorodnością. Raportowane wskaźniki chorobowości zawierają się między 38 a 145 przypadków na 100 tys. ludności. Zwrócono uwagę na krytycznie niską wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, głównie z uwagi na różnorodność wskazań, odmienności demograficzne oraz dostępnością rozwiązań systemów ochrony zdrowia.

Biorąc pod uwagę średnią arytmetyczną z doniesień, liczba dorosłych chorych w Polsce z zapaleniem błony naczyniowej oka wynosi 29 333 (zakres 11 982 - 45 674).

W dalszej części zastosowano odsetki ograniczające populację względem odcinka błony naczyniowej objętego procesem zapalnym. W kolejnym etapie populację ograniczono ze względu na obecność obrzęku płamki oraz ostrość wzroku. Przyjęto również kolejne założenie na podstawie danych literaturowych, że terapia steroidowa w postaci iniekcji okołogałkowych, doszklistkowego podania leku lub długodziałającego implantu jest terapią z wyboru u 54,7% i 18,6% chorych z odpowiednio jednostronnym i obustronnym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku, wynosi [redacted] **chorych**, z czego u [redacted] **iniekcje do ciała szklistego są terapią z wyboru**. Przekłada się to na [redacted] oczu wymagających terapii steroidowej w postaci iniekcji doszklistkowej rocznie.

Należy jednak wskazać, że pomimo poprawnej identyfikacji istotnych ograniczeń związanych z określeniem wielkości populacji docelowej wnioskodawca nie przeprowadził badania wśród polskich specjalistów zajmujących się leczeniem zapalenia błony naczyniowej oka w Polsce. Nie przeprowadzono również próby pozyskania danych do analizy poszerzonego wskazania na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.

Badanie rzeczywistej praktyki na podstawie analizy danych zebranych z systemu powszechnej opieki zdrowotnej w Polsce wykazało, że populacja pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, która wymaga doszklistkowego podania leków, rozumianych jako pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią choroby może wynosić **1 338 pacjentów**. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2021 odnotowano znaczny przyrost populacji rocznej i odnotowano **424 pacjentów** z tak wykonaną procedurą. W związku z powyższymi szacunkami wnioskodawcy mogą być przeszacowane.

Udziały

Udziały wnioskowanej technologii określono arbitralnie, wnioskodawca nie przedstawił źródeł mogących wskazywać na taką strukturę rynku. Ponadto w analizie wskazano, że ze względu na bliżej nieokreślone ograniczenia systemowe związane z dostępem do leczenia w ramach programu lekowego, przyjęto 30% udziałów w rynku w 1. roku refundacji oraz 40% w 2. roku refundacji.

Analicyści Agencji są zdania, że zasadnym byłoby przeprowadzenie badania wśród polskich specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku w Polsce. Wyniki ankiety mogłyby wskazać prawdopodobny kierunek zmian udziałów. Wobec braku takiego badania należy uznać propozycję zmian udziałów za cechującą się ograniczoną wiarygodnością.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji (deksametazon, triamcynolon), podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia. Poziom kosztów przyjęto zgodnie z obliczeniami wykonanymi w ramach analizy ekonomicznej.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o cenę jednostkową deksametazonu określoną na podstawie funkcjonującego od września 2021 r. do lipca 2022 r. programu lekowego B.120, w którym deksametazon w postaci implantu refundowany był u pacjentów z obecnością rozlanego, klinicznie znamionnego obrzęku płamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy. Należy również wskazać, że u pacjentów leczenie produktem Ozurdex można rozpocząć od uprzednio zastosowanych 5 dawek bewacyzumabu.

Zgodnie z literaturą triamcynolon w podaniu doszkliskowym może być stosowany jako produkt leczniczy Kenalog lub produkt leczniczy Triesence. W analizie przyjęto podawanie triamcynolonu co 4 miesiące. Ze względu na brak dokładnych danych kosztowych, niepewność związaną z faktem, czy koszt danego leku doliczany jest do kosztu świadczenia, jak również fakt, że potencjalny koszt acetonidu triamcynolonu w zestawianiu z kosztem podania jest niski, w analizie przyjęto, że koszt preparatu będzie rozliczany w ramach kosztu podania.

Koszty podania deksametazonu przyjęto na podstawie produktu jednostkowego przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym na poziomie 378,56 zł. Podanie triamcynolonu rozpatrywano jako leczenie jednego dnia (w ramach grupy B84) o wartości 616 zł, oraz hospitalizacji (w ramach grupy B98A) o wartości 2 339 zł.

Analiza danych zebranych w toku postępowań prowadzonych przez Wydział Taryfikacji oraz Wydział Świadczeń Agencji wskazuje, że jedynym produktem leczniczym zawierającym acetonid triamcynolonu będącym w użyciu był produkt leczniczy Kenalog w iniekcji. Zgodnie ze strukturą sprawozdań, przyjęto jednostkę miary na poziomie pojedynczej ampułki (opakowanie produktu wnioskowane w przetargu zawiera 5 ampułek), w 2017 roku ampułka kosztowała 16,94 zł, w 2018 – 79,07 zł, w 2019 – 16,61 zł. Mając na uwadze ustalenia dotyczące rzeczywistej praktyki podawania triamcynolonu zaraportowane w rozdziale **3.3.2 Liczebność populacji** należy wskazać, że założenia wnioskodawcy mogą być nieprawidłowe. Jednocześnie uwagę zwraca fakt, że wnioskodawca nie przeprowadził próby pozyskania dostępu do danych dotyczących rozliczeń z funduszem.

Zwrócono również uwagę, że przyjęcie założenia odnośnie stanu aktualnego, w którym deksametazon nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych bez wskazania dowodów i analiz mogących to potwierdzić, wydaje się być obciążone pewną niepewnością. Z uwagi na fakt, że w identyczny sposób jak triamcynolon, niektóre szpitale mogą zakupić deksametazon w postaci implantu i podawać pacjentom w ramach JGP. Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że cena produktu przewyższa wycenę świadczeń szpitalnych związanych z iniekcją kortykosteroidów do ciała szklistego przeprowadzanych w populacji zgodnej z wnioskiem, co w związku z analizą danych systemu opieki zdrowotnej nie jest stwierdzeniem zgodnym z prawdą.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci u których będzie stosowany deksametazon		

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący				
oszacowanie				
scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
koszty deksametazonu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [] pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [] zł, co przekłada się na średnioroczną kwotę na pacjenta w wysokości [] zł. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji zawężając analizę na ostatni w pełni sprawozdany rok 2021 roku średni koszt refundacji wyniósł **2 903,73 ± 3 266,42 zł** (95% CI: 2 719,46; 3 088,01). Mediana wyniosła 2 339,00 zł, zakres wartości między 189,00 zł a 49 519,00 zł. Średnia kwota produktu jednostkowego, w którym realizowano iniekcję doszkliskową w 2021 r. wyniosła 986,05 zł (95% CI: 879,85; 1 092,25). Na tej podstawie uznano, że oszacowanie wnioskodawcy charakteryzuje niedoszacowanie. Należy mieć również na uwadze ograniczenia związane z liczebnością populacji zapoportowane uprzednio.

Objęcie refundacją produktu Ozurdex w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje wzrost wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o [] zł, i [] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę technologii, wynosi [] zł oraz [] zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	rozpowszechnienie zostało przyjęte na podstawie wskaźników epidemiologicznych pochodzących z literatury zagranicznej, głównie dane dotyczyły populacji amerykańskiej, nie przedstawiono publikacji odnoszących się do danych europejskich czy krajowych; założenia przyjęte przez wnioskodawcę w szacunku epidemiologicznym zostały ocenione jako uprawnione postępowanie, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań; błędnie oceniono prognozowaną populację z zapaleniem błony naczyniowej oka, w której iniekcje będą terapią z wyboru; nie przeprowadzono badania wśród praktyków klinicznych zajmujących się prowadzeniem pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Należy zwrócić uwagę na wyniki badania rzeczywistej praktyki przeprowadzonego przez analityków Agencji, w którym wskazano na inne produkty jednostkowe, gdzie realizowano iniekcje triamcynolonu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka; ponadto analiza wnioskodawcy nie uwzględnia oszacowania kosztów ponoszonych z tytułu refundacji innych technologii medycznych finansowanych u pacjentów z populacji docelowej
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wydarza się, że przyjęty odsetek udziałów w ramach analizy podstawowej nie został uzasadniony w sposób prawidłowy; nie przeprowadzono również badania wśród praktyków klinicznych zajmujących się prowadzeniem pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizach problemu decyzyjnego, klinicznej i ekonomicznej przyjęto zmianę udziałów wyłącznie wobec triamcynolonu podawanego w iniekcji wyłącznie do ciała szklistego oka, w analizie wpływu na budżet oszacowania odniesiono wobec populacji, u której to iniekcje okołogałkowe są terapią z wyboru
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje wysoką heterogeniczność w podejściu terapeutycznym w populacji docelowej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	zważywszy na wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, w pierwszym roku może dojść do prawdopodobnego zużycia 1000000 opak., w roku kolejnym 1000000 opak., wniosek zakłada odpowiednio liczby 1000000 opak. oraz 1000000 opak., nie wyjaśniono przyczyn takiej rozbieżności
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca wskazuje, że założenia dotyczące wykorzystania iniekcji jako pierwszej linii leczenia pochodzą z publikacji, przez co mogą nie odnosić się do warunków polskich. Założono również, iż jedyną dostępną terapią steroidową podawaną do oka jest triamcynolon podawany w formie iniekcji do ciała szklistego co nie jest zgodne ze stanem faktycznym.

Należy wskazać, że kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest podejście związane z wyłonieniem technologii alternatywnej, które nie odpowiada warunkom praktyki klinicznej w Polsce. Przy tym należy wskazać, że wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów jak i liczebność populacji z zapaleniem błony naczyniowej oka, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy. Analiza danych pochodzących bezpośrednio z systemu opieki zdrowotnej wskazuje również, że podejście terapeutyczne w populacji określonej jak we wniosku cechuje się znaczną niejednorodnością i zróżnicowaniem wynikających prawdopodobnie z doświadczenia praktyków klinicznych i ośrodków okulistycznych. Wykorzystane w modelu wnioskodawcy koszty podania triamcynolonu były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ – nie uwzględniono możliwości podania w ramach innych produktów jednostkowych. Błędnie oceniono rozpowszechnienie stosowania iniekcji doszkliskowych w warunkach Polskiej praktyki klinicznej – przyjęto dane na podstawie publikacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- odsetka dyskontynuacji leczenia;
- liczby podań w cyklu leczenia;
- kosztów podania deksametazonu i triamcynolonu;
- kosztów związanych z monitorowaniem;
- rozpowszechnienia zapalenia błony naczyniowej oka;
- odsetków dotyczących zajętości wybranych odcinków błony naczyniowej;
- odsetka pacjentów z obrzękiem płamki.

Przy zmianie parametru związanego z kosztem ITA w wariancie maksymalnym w wersji z RSS wnioskowanie z analizy ekonomicznej ulega zmianie. W żadnym z wariantów analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet nie dochodzi do odwrócenia wyniku inkrementalnego ze wzrostu wydatków na generowanie oszczędności.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ze względu na rozległość prac analitycznych mających na celu modyfikację modelu w celu urealnienia sytuacji pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka określonym jak we wnioskowanym wskazaniu (obejmujących dodanie technologii alternatywnych, modyfikację wyceny kosztów podania, modyfikację charakterystyki populacji leczonej, określenie prawdopodobnych schematów terapeutycznych oraz zmianę podejścia praktyków klinicznych do leczenia jednostki chorobowej, rozumiane jako kwalifikacja pacjentów do programu na rzecz leczenia w jednostce rodzimej) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowany mechanizm polega na możliwości

. W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić co najmniej zł w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zgłaszają, że analiza wytycznych dla praktyki klinicznej, obrazu klinicznego analizowanej jednostki chorobowej oraz mechanizmów działania zasadnym byłoby utworzenie jednego, wspólnego programu leczenia obrzęku plamki w przebiegu różnych jednostek chorobowych. Celem terapeutycznym zastosowania deksametazonu w postaci implantu podawanego do ciała szklistego oka jest zmniejszenie obrzęku z jednoczesną poprawą ostrości wzroku. Cel terapeutyczny jest zgodny z obecną definicją leczenia cukrzycowego obrzęku plamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu. W lipcu 2022 roku, decyzją MZ połączono program B.120 z B.70 pod wspólną nazwą LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI SIATKÓWKI (ICD-10: H35.3, H36.0). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, Agencja proponuje dodanie do programu B.70 również treści programu B.105. Zapalenie błony naczyniowej oka dotyczy również siatkówki, jednak jest terminem szerszym, wobec czego integracja programów lekowych powinna nosić tytuł leczenia pacjentów z chorobami oka z uwzględnieniem części B leczenia obrzęku plamki w przebiegu cukrzycy, części C w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka.

Tabela 44. Uwagi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Część programu	prof. Anna Machalińska	prof. Marek Rękas
Kryteria kwalifikacji	istnieją duże rozbieżności w ocenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na tablicach papierowych i na nowoczesnych monitorach, co może powodować niewłaściwą kwalifikację pacjentów	Do leczenia deksametazonem w postaci implantu w ramach programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria (konieczne jest łączne spełnienie kryteriów) <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> ZBN nieinfekcyjne i infekcyjne może przebiegać z obrzękiem plamki. O ile ZBN infekcyjne jest przeciwwskazaniem do leków biologicznych o tyle stosowanie steroidów w postaci implantu jest praktyką kliniczną w obrzęku plamki. W obu przypadkach ZBN deksametazon stosowany jest tylko w leczeniu obrzęku plamki a nie głównej choroby.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	obecnie na oddziałach pulmonologicznych odchodzi się od stosowania testu tuberkulinowego, ponieważ istnieje duże ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego test Quantiferon pozwala uzyskać informację na temat kontaktu z prątkiem gruźlicy w przeszłości, ale nie na temat aktywnego zakażenia	Badanie na kiłę i boreliozę, gruźlicę - tu nie należy wykluczać a raczej potwierdzić w przypadku chęci stosowania w infekcyjnej postaci ZBN z obrzękiem plamki, bo po opanowaniu aktywności infekcyjnej pozostaje faza zapalna. A implant bardzo dobrze hamuje właśnie fazę zapalną.
Monitorowanie skuteczności leczenia	bazując na badaniach klinicznych ocena skuteczności leczenia powinna się opierać przede wszystkim na badaniu najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, ocenie grubości siatkówki w obrębie plamki oraz ocenie przymglenia ciała szklistego i obecności komórek zapalnych w komorze przedniej oka. Ponadto w artykułach przeglądowych stosowano formularze oceny jakości życia (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)	-

Ankietowani eksperci zwrócili uwagę na możliwości modyfikacji kryteriów kwalifikacji pacjentów wraz z zakresem niezbędnych badań. Jeden z ekspertów zwraca uwagę na parametr właściwy do monitorowania skuteczności leczenia pacjentów w programie.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.05.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „dexamethasone”, „Ozurdex”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie pozytywne.

Szkockie SMC i walijskie AWMSG w 2011 roku wydały początkowo negatywne decyzje refundacyjne, ze względu na niespełnienie wymagań formalnych przez podmiot odpowiedzialny. W 2017 roku, ze względu na wydanie decyzji przez brytyjski NICE, rekomendacje uprzednio wydane zostały zastąpione przez pozytywne.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla Ozurdex (deksametazon) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017 (Wielka Brytania)	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.	Rekomendacja dotyczyła stosowania implantu z deksametazonem oraz adalimumabu u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej. NICE pozytywnie rekomenduje stosowanie implantu z deksametazonem jako opcji leczenia nieinfekcyjnego zapalenia 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. Nie rekomenduje się podania interwencji do obu oczu jednocześnie. W badaniu HURON wykazano znaczną poprawę wyników dla pierwszorzędnego 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. 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 oraz ze stwierdzonym pogorszeniem widzenia i ryzykiem utraty wzroku.
PBAC 2017 (Australia)	Chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	PBAC pozytywnie rekomenduje finansowanie implantu z deksametazonem w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka, w przypadku gdy leczenie systemowe lub dalsza intensyfikacja leczenia systemowego nie jest wskazana klinicznie. PBAC zwraca uwagę, że implant z deksametazonem u części chorych zapewnia znaczną poprawę w porównaniu ze standardową opieką (główny komparator), na podstawie wyników skuteczności z badania HURON. Komisja wskazała, że ramię leczenia pozorowanego w badaniu HURON może nie reprezentować aktualnego standardu leczenia zapalenia błony naczyniowej tylnego odcinka oka Jako drugorzędowy komparator wskazano doszkliskowy acetonid triamcynolonu oraz dodatkowo adalimumab.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>PBAC uznał, że acetonid triamcynolonu jest odpowiednim drugorzędowym komparatorem. Doszkliskowy acetonid triamcynolonu jest często niezarejestrowany lub stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label), implant deksametazonu ma szansę zastąpić go w praktyce klinicznej, pomimo ograniczonych dowodów pochodzących z pośredniego porównania, opartego na heterogenicznych badaniach.</p> <p>Oszacowane wartości ICUR można uznać za akceptowalne.</p>
SMC 2011 (Szkocja)	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	<p>W 2011 roku, z powodu niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku, SMC nie rekomendował finansowania leku Ozurdexu dla wskazania obejmującego dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.</p> <p>Decyzja ta została zastąpiona w roku 2017 przez pozytywną rekomendację wydaną przez NICE i tym samym finansowanie leczenia chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej implantem zawierającym 700 m krogramów deksametazonu również jest zalecane.</p>
AWMSG 2011 (Walia)	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	<p>W 2011 roku, z powodu niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku, AWMSG nie rekomendował finansowania leku Ozurdexu dla wskazania obejmującego dorosłych chorych z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej ze względu</p> <p>Decyzja ta została zastąpiona w roku 2017 przez pozytywną rekomendację wydaną przez NICE i tym samym finansowanie leczenia chorych na zapalenie tylnej części błony naczyniowej implantem zawierającym 700 m krogramów deksametazonu również jest zalecane.</p>
HAS 2012 (Francja)	Dorośli chorzy z zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej	<p>Komitet pozytywnie rekomenduje wpisanie leku Ozurdex na listę leków refundowanych. Agencja HAS uznała, że Ozurdex zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (IAB III) w leczeniu dorosłych pacjentów z zapaleniem tylnego segmentu błony naczyniowej oka przedstawiający się jako niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania leku Ozurdex ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■		
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■		
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■		
Czechy	■	■	■
Dania	■		
Estonia	■		
Finlandia	■		
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■		
Holandia	■		
Irlandia	■	■	■
Islandia	■		
Liechtenstein	■		
Litwa	■		
Łotwa	■		
Luksemburg	■		
Malta	■		
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■		
Rumunia	■		
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■		
Węgry	■		
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ozurdex jest finansowany [REDAKTOWANE]. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.05.2022 r., znak PLR.4500.3910.2021.14.KKL (data wpływu do AOTMiT 2.05.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ozurdex, deksametazon 700 mcg, 1 implant do ciała szklistego w aplikatorze, GTIN 05909990796663;

w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19 maja 2022 r., znak OT.4231.23.2022.MKS.8. W odpowiedzi, pismem z dnia 9 czerwca 2022 r., wnioskodawca przekazał nowe wersje analiz oraz odpowiedzi na uwagi. Analizy w dalszym ciągu nie spełniały wymagań, głównie z powodu braku możliwości weryfikacji danych osobowych ekspertów biorących udział w przygotowaniu analiz. Wnioskodawca został ponownie wezwany do uzupełnień w dniu 21 czerwca 2022 r. pismem znak OT.4231.23.2022.MKS.17. W dniu 13 lipca 2022 r. wnioskodawca przekazał kolejne uzupełnienia.

Problem zdrowotny

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

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

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, a roczna chorobowość od 69 do 114 osób na 100 tys.

Zapalenie błony naczyniowej oka jest częstą przyczyną utraty wzroku lub znaczącego pogorszenia widzenia, zwłaszcza u pacjentów w wieku produktywnym w krajach o niskim lub średnim dochodzie. Najczęstszą przyczyną pogorszenia lub utraty wzroku jest wtórnie występujący obrzęk płamki żółtej, pojawiający się u 8,3% pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

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

Alternatywne technologie medyczne

Technologią alternatywną dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest triamcynolon podawany do ciała szklistego oka. Zgodnie z przedstawionym stanowiskiem jest to aktualna praktyka kliniczna w ocenianym wskazaniu w warunkach polskich wg opinii Ekspertów przedstawionych w trakcie spotkania AdVistory Board. W związku z kolejnym wezwaniem do uzupełnień analiz wykazano, że opinia pochodzi od jednego eksperta, przez co za nieuprawnione należy wskazać wnioskowanie o stanie polskiej praktyki ocenionej przez pryzmat jednego praktyka.

Wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia, nie przeprowadzono analizy rynku poprzez zaraportowane wystąpienia z prośbą o dane do NFZ lub skierowania wniosku o przeprowadzenie badania rynku przez jednostkę właściwą do tego rodzaju działalności. Nie uwzględniono w analizach, że u pacjentów po niepowodzeniu leczenia podstawowego stosuje się w warunkach polskich adalimumab. Zważywszy na mechanizm działania należy również wskazać, że terapią ukierunkowaną na zmniejszanie obrzęku płamki poza wnioskowanym deksametazonem w postaci implantu są również iniekcje doszkliskowe substancji o działaniu

anty-VEGF, szczególnie u pacjentów z nieprawidłowościami naczyniowymi. W analizie nie uwzględniono prawdopodobnej sytuacji, w której pacjent z zapaleniem błony naczyniowej oka może nie podjąć ryzyka związanego z naruszeniem ciągłości błony naczyniowej oka i kontynuować leczenie systemowe i miejscowe z wykorzystaniem sterydów i immunosupresja.

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz badaniem rzeczywistej praktyki u pacjentów z określonym wskazaniem jak we wniosku, poza iniekcjami triamcynolonu stosowane są również: steroidy ogólnosystemowe: prednizon, prednizolon; steroidy podawane okołogławkowo; leki immunosupresyjne – cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan mofetylu; iniekcje doszkliskowe anty-VEGF; leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu, beta-adrenolityki do stosowania do oczu, analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone; niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach: przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie H.20 oraz H.30 wraz z podkodami niezależnie od zaszeregowania (główne lub współlistniejące); liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem głównym H.20 oraz H.30 uwzględniając podkody; liczba pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem błony naczyniowej oka, u których realizowano wybrane produkty jednostkowe. Selekcja produktów została przeprowadzona w oparciu o dane pozyskane z Wydziału Taryfikacji, gdzie punktem wyjścia była iniekcja produktu leczniczego zawierającego triamcynolon rozliczona w ramach procedury wchodzącej w skład grup limitowych, u pacjentów z diagnozą właściwą dla problemów okulistycznych (wyłączając reumatologię i ortopedię); liczba pacjentów w oparciu o realizację wybranych procedur ICD-9 związanych z iniekcją doszkliskową. Zidentyfikowano odpowiednio 145 302; 53 502; 9 505 oraz 1 338 pacjentów.

Analizując populację łączną pacjentów z rozpoznaniem zapalenia błony naczyniowej oka, na czas analizy, uwzględniając najdłuższy możliwy okres czasowy (dane o zgonach aktualne na dzień 31.12.2020 r. z uwagi na czas przekazywania danych przez MZ), ogółem ze 145 tys. pacjentów pozostało przy życiu 93%. Patrząc na średnią przeżywalność populacji można uznać, że jest to jednostka chorobowa, charakteryzująca się znikomym wpływem na przeżycie pacjentów. Uwagę zwraca fakt, że odsetek przeżycia różnił się w zależności od przyjętej metodologii określania liczebności populacji, jednak różnice nie były znaczne, zakres wartości między 93% a 94%.

Średni całkowity koszt leczenia pacjenta z zapaleniem błony naczyniowej oka wyniósł 3 166,58 zł. Zawężając analizę na ostatni w pełni sprawozdany rok 2021 roku średni koszt refundacji wyniósł 2 903,73 zł z odchyleniem standardowym na poziomie 3266,42. Skonstruowano przedział ufności dla średniej na poziomie 95%, który zawarł się między 2 719,46 zł a 3 088,01 zł. Mediana wyniosła 2 339,00 zł, zakres wartości między 189,00 zł a 49 519,00 zł. Średnia kwota produktu jednostkowego, w którym realizowano iniekcję doszkliskową w 2021 r. wyniosła 986,05 zł 95% CI (879,85; 1092,25).

Pomimo obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej od września 2019 roku, pierwsze podanie adalimumabu sprawozdano 27 stycznia 2020 r. W ciągu dwóch lat funkcjonowania do leczenia zapalenia błony naczyniowej oka adalimumabem zakwalifikowano łącznie 24 pacjentów (15 kobiet [62,5%]), w średnim wieku 37 lat (zakres 20-67). Łączna kwota refundacji na leczenie populacji pacjentów włączonych do programu wyniosła 155 tys. zł. Podania adalimumabu realizowano w trybie ambulatoryjnym.

Łącznie na 133 571 pacjentów zidentyfikowanych Metodą I do końca 2020 roku (ze względu na inny zakres danych bazy LEK wobec SWIAD) z refundacji aptecznej skorzystało 127 933 (91,29%) pacjentów. Zauważalne jest, że średnia kwota udzielonej refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta z roku na rok wykazuje tendencję rosnącą. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku w bazie LEK – 2020, średnia kwota wyniosła 782,90 zł na pacjenta, u którego zrefundowano około 32 opakowań.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 2 badania RCT, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa implantu z deksametazonem we wnioskowanej populacji HURON oraz POINT.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku

Wskaźnik zmiany wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BVCA) względem wartości początkowej był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu POINT. W obu grupach nastąpiła IS zmiana względem wartości początkowej, zarówno po 8. Jak i po 24. tygodniach obserwacji. Wyniki porównania deksametazonu w postaci implantu z triamcynolonem w postaci iniekcji doszkliskowych (ITA) wskazują na brak IS różnic pomiędzy

ocenianymi terapiami. Zmiana średniej wyniku najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości początkowej była IS lepsza w grupie leczonej DEX niż w grupie, która otrzymała procedurę pozorowaną plus leczenie standardowe, zarówno w 8. jak i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia. Poprawa BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 3 linie), a także poprawa BCVA o ≥ 10 liter na tablicy ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o ≥ 2 linie) były IS lepsza w grupie DEX niż w grupie, która otrzymała procedurę pozorowaną plus leczenie standardowe, zarówno w 8. jak i 26. tyg. od rozpoczęcia leczenia.

Pomiar obrzęku płamki

Poprawa obrzęku płamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej oraz normalizacja obrzęku płamki (rozumiana jako mniej niż 2 odchylenia standardowe powyżej średniej normatywnej dla standaryzowanej oceny w badaniu OCT, co oznacza grubość siatkówki $< 260 \mu\text{m}$) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy w badaniu POINT. Wyniki porównania DEX z ITA w zakresie obu punktów końcowych związanych z wielkością obrzęku płamki w obu badanych punktach czasowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy terapiami. Pomiar obrzęku płamki, mierzony jako zmniejszenie grubości płamki w porównaniu z pomiarem początkowym, wskazuje na IS przewagę DEX nad procedurą SHAM w 8 tyg. po zabiegu, jednak w późniejszym okresie (26 tyg. po zabiegu) różnica ta nie była istotna statystycznie.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu HURON oceniano za pomocą NEI VFQ-25, obejmującego 11 domen. Każda z domen oceniana jest w skali od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą ocenę funkcji wzrokowych. Istotność statystyczną przyjęto dla $p < 0,05$, a istotność kliniczną jako wzrost o 5-10 punktów w domenach oraz w złożonym średnim wyniku. Na początku badania średni złożony wynik NEI VFQ-25 wynosił 63,7 pkt w grupie DEX i 71,3 pkt w grupie SHAM. Średni złożony wynik był IS lepszy w grupie DEX niż w grupie SHAM w 8. oraz w 26 tyg. badania (różnica była też istotna klinicznie).

Skuteczność kliniczna w badaniach jednoramiennych

Wyniki trzech (Wallsh 2020, Teja 2019, Pleyer 2014) spośród czterech opisanych przez wnioskodawcę badań obserwacyjnych wskazują, że zastosowanie DEX nie miało IS wpływu na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku w stosunku do wartości wyjściowej. Ponadto, odnalezione badania interwencyjne zgodnie wskazują, że zastosowanie DEX miało IS wpływ na zmniejszenie grubości płamki (Wallsh 2020, Pleyer 2014), zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (Teja 2019, Hasanreisoglu 2019) oraz zwiększenie odsetka chorych bez zmętnienia ciała szklonego (Hasanreisoglu 2019, Pleyer 2014).

Analiza bezpieczeństwa

POINT

W żadnej z badanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. nie odnotowano zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane SAEs wystąpiły u 6 spośród 64 pacjentów w grupie DEX oraz u 5 spośród 63 pacjentów w grupie ITA. Różnica nie była IS. W obu badanych grupach przez cały okres obserwacji ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się na porównywalnym poziomie i między grupami nie było IS różnic.

HURON

Nie oceniano częstości występowania zgonu w badanych grupach. W okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg., w grupie leczonej DEX ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u siedmiu spośród 76 pacjentów oraz u pięciu spośród 75 pacjentów z grupy SHAM. Różnica nie była IS statystycznie; OR=1,42 (95% CI: 0,43; 4,69), RD=0,03 (95%CI: -0,06; 0,11). Szczegółowe porównanie interwencji w zakresie poszczególnych SAEs przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 129 (dla żadnego analizowanego SAE różnica nie była IS). W grupie leczonej DEX IS częściej niż w grupie leczonej SHAM występowała: zaćma, nadciśnienie oczne oraz zwiększone ciśnienie śródgałkowe.

Badania jednoramienne

Wszystkie badania obserwacyjne odnosiły się do kwestii ciśnienia śródgałkowego. Badania Wallsh 2020 oraz Hasanreisoglu 2019 wskazują na zwiększenie średniej wartości IOP względem wartości początkowej, podczas gdy badanie Teja 2019 wskazuje na zmniejszenie wartości IOP po okresie obserwacji. Jednocześnie, badanie Teja 2019, podobnie jak badanie Tufail 2018 oraz Pleyer 2014 wskazują, że podwyższone IOP było jednym z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. W badaniu Tufail 2018, u 39% pacjentów z wszczepioną wcześniej soczewką fakijną, którzy otrzymali DEX, konieczne było wykonanie zabiegów chirurgicznych: najczęściej była to operacja zaćmy (u 25% chorych) lub wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej (u 12% chorych). W badaniu Wallsh 2020 operację zaćmy wykonano w niemal 77% oczu z wszczepioną przed przystąpieniem do badania soczewką fakijną, zaś chirurgię filtracyjną z powodu jaskry w 12% wszystkich oczu,

do których podano implant z DEX. W badaniach Wallsh 2020 oraz Tufail 2018 wśród zdarzeń niepożądanych wymieniono progresję lub powstanie zaćmy w oczach z wcześniej wszczepioną soczewką fakijną.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie deksametazonu w miejsce acetonidu triamcynolonu jest [redacted] z RSS i [redacted] bez RSS. Cena zbytu netto leku Ozurdex, przy których koszt terapii deksametazonem jest taki sam jak koszt terapii acetonidem triamcynolonu wynosi [redacted].

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania deksametazonu jest nie wyższy niż koszt stosowania acetonidu triamcynolonu, wynosi [redacted].

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (28 scenariuszy). Testowano m.in. zmianę założeń [redacted]. Analizy wrażliwości prawidłowe. [redacted]

Wnioskodawca oparł wybór komparatora na opinii jednego eksperta klinicznego, który jako polską praktykę kliniczną wskazał jedynie doszkliskowe podawanie acetonidu triamcynolonu. Tymczasem eksperci ankietowani przez Agencję wskazują, że komparatorem mogłyby być ponadto m.in. okołogałowe wstrzyknięcia steroidów (metylprednizolonu lub acetonidu triamcynolonu) czy doszkliskowy implant fluocynolonu.

Wnioskodawca prawidłowo wskazuje, że najprawdopodobniej wszystkie powyższe komparatory są finansowane w ramach JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” i B98A „Leczenie zachowawcze okulistyki > 17 r.ż.”, jednak w opinii prof. Rękasa możliwe jest też podanie ambulatoryjne. Wybór konkretnej substancji nie ma zatem wpływu na koszty jednostkowego podania, ale nie przedstawiono informacji o częstotliwości podań innych komparatorów. Wobec braku porównań leku Ozurdex z innymi komparatorami nie jest możliwe określenie, czy technologie te mają zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo, a więc czy wnioskodawca prawidłowo zastosował analizę minimalizacji kosztów. W opinii analityków Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza nie pozwala na pełną ocenę wnioskowanego leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [redacted] pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka określonym jak we wnioskowanym programie lekowym generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted] zł, co przekłada się na średnioroczną kwotę na pacjenta w wysokości [redacted] zł. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji zawężając analizę na ostatni w pełni sprawozdany rok 2021 roku średni koszt refundacji wyniósł **2 903,73 ± 3 266,42 zł** (95% CI: 2 719,46; 3 088,01). Mediana wyniosła 2 339,00 zł, zakres wartości między 189,00 zł a 49 519,00 zł. Średnia kwota produktu jednostkowego, w którym realizowano iniekcję doszkliskową w 2021 r. wyniosła 986,05 zł (95% CI: 879,85; 1 092,25). Na tej podstawie uznano, że oszacowanie wnioskodawcy charakteryzuje niedoszacowanie. Należy mieć również na uwadze ograniczenia związane z liczebnością populacji zaraportowane uprzednio.

Objęcie refundacją produktu Ozurdex w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje wzrost wydatków w wariancie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o [redacted] zł, i [redacted] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę technologii, wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Należy wskazać, że kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest podejście związane z wyłonieniem technologii alternatywnej, które nie odpowiada warunkom praktyki klinicznej w Polsce. Przy tym należy wskazać, że wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów jak i liczebność populacji z zapaleniem błony naczyniowej oka, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy. Analiza danych pochodzących bezpośrednio z systemu opieki zdrowotnej wskazuje również, że podejście terapeutyczne w populacji określonej jak we wniosku cechuje się znaczną niejednorodnością i zróżnicowaniem wynikających prawdopodobnie z doświadczenia praktyków klinicznych i ośrodków okulistycznych. Wykorzystane w modelu wnioskodawcy koszty podania triamcynolonu były różne niż te wynikające z bazy danych sprawozdawczych NFZ – nie uwzględniono możliwości podania w ramach innych produktów jednostkowych. Błędnie oceniono rozpowszechnienie stosowania iniekcji doszkliskowych w warunkach Polskiej praktyki klinicznej – przyjęto dane na podstawie publikacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zgłaszają, że analiza wytycznych dla praktyki klinicznej, obrazu klinicznego analizowanej jednostki chorobowej oraz mechanizmów działania zasadnym byłoby utworzenie jednego, wspólnego programu leczenia obrzęku płamki w przebiegu różnych jednostek chorobowych. Celem terapeutycznym zastosowania deksametazonu w postaci implantu podawanego do ciała szklistego oka jest zmniejszenie obrzęku z jednoczesną poprawą ostrości wzroku. Cel terapeutyczny jest zgodny z obecną definicją leczenia cukrzycowego obrzęku płamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu. W lipcu 2022 roku, decyzją MZ połączono program B.120 z B.70 pod wspólną nazwą LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI SIATKÓWKI (ICD-10: H35.3, H36.0). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, Agencja proponuje dodanie do programu B.70 również treści programu B.105. Zapalenie błony naczyniowej oka dotyczy również siatkówki, jednak jest terminem szerszym, wobec czego integracja programów lekowych powinna nosić tytuł leczenia pacjentów z chorobami oka z uwzględnieniem części B leczenia obrzęku płamki w przebiegu cukrzycy, części C w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka.

Ankietowani eksperci zwrócili uwagę na możliwości modyfikacji kryteriów kwalifikacji pacjentów wraz z zakresem niezbędnych badań. Jeden z ekspertów zwraca uwagę na parametr właściwy do monitorowania skuteczności leczenia pacjentów w programie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie pozytywne. Szkockie SMC i walijskie AWMSG w 2011 roku wydały początkowo negatywne decyzje refundacyjne, ze względu na niespełnienie wymagań formalnych przez podmiot odpowiedzialny. W 2017 roku, ze względu na wydanie decyzji przez brytyjski NICE, rekomendacje uprzednio wydane zostały zastąpione przez pozytywne.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu.

W ostatecznej wersji analiz nie uzasadniono we właściwy sposób doboru technologii alternatywnych stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej przez pacjentów z populacji docelowej. Nie zostały przedstawione przez wnioskodawcę informacje, które mogłyby stanowić właściwe uzasadnienie. Przez co należy wskazać, że analizy wnioskodawcy nie zawierają prawidłowego wskazania oraz przeprowadzonych zasadnych porównań do komparatorów stanowiących rzeczywistą praktykę (m.in. stosowanie innych produktów leczniczych niż te zawierające triamcynolon w podaniach dożylkowych, alternatywne przyjęcie innej drogi podania dla triamcynolonu) (**§ 4-6 Rozporządzenia**).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA nie były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r. Głównym powodem zachodzenia niezgodności była błędna konstrukcja założeń dla struktury technologii alternatywnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w warunkach polskiej praktyki.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Hasanreisioğlu 2019	Hasanreisioğlu M., Özdemir H. B., Özkan K., i in., Intravitreal dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitis, Turkish journal of ophthalmology 2019, 49(5), 250.
José-Vieira 2021	José-Vieira R., Ferreira A., Menéres P., i in., Efficacy and safety of intravitreal and periocular injection of corticosteroids in non-infectious uveitis: a systematic review, Survey of Ophthalmology 2021.
Karim 2013	Karim R., Sykakis E., Lightman S., i in., Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2013, 7: 1109
Kiddee 2013	Kiddee W., Trope G. E., Sheng L., i in., Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review, Survey of ophthalmology 2013, 58(4), 291-310.
Liao 2022	Liao W., Zhong Z., Su G. i in., Comparative Efficacy and Safety of Advanced Intravitreal Therapeutic Agents for Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, Front Pharmacol. 2022;13:749312
Lightman 2013	Lightman S., Belfort R., Naik R. K., i in., Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis, Investigative ophthalmology & visual science 2013, 54(7), 4864-4870.
Lowder 2011	Lowder C., Belfort R., Lightman S., i in., Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis, Archives of ophthalmology 2011, 129(5), 545-553.
Pleyer 2014	Pleyer U., Klamann M., Laurent T. J., i in., Fast and successful management of intraocular inflammation with a single intravitreal dexamethasone implant, Ophthalmologica 2014, 232(4), 223-229.
Pohlmann 2018	Pohlmann D., Vom Brocke G. A., Winterhalter S., i in., Dexamethasone inserts in noninfectious uveitis: a single-center experience, Ophthalmology 2018, 125(7), 1088-1099.
Saincher 2020	Saincher S. S., Gottlieb C., Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) for the treatment of intermediate, posterior, and panuveitis: a systematic review of the current evidence. Journal of ophthalmic inflammation and infection 2020, 10(1), 1-10.
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.
Tan 2016	Tan H. Y., Agarwal A., Lee C. S., Management of noninfectious posterior uveitis with intravitreal drug therapy, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2016, 10: 1983.
Teja 2019	Teja S., Sawatzky L., Wiens T., i in., Ozurdex for refractory macular edema secondary to diabetes, vein occlusion, uveitis and pseudophakia, Canadian Journal of Ophthalmology 2019, 54(5), 540-547.
Thorne 2019	Thorne J. E., Sugar E. A., Ho brook J. T., i in., Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: the PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial, Ophthalmology 2019, 126(2), 283-295.
Tufail 2018	Tufail A., Lightman S., Kamal A., i in., Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2018, 12, 2519.
Vieira 2020	Vieira R., Sousa-Pinto B., Figueira L., Efficacy and safety of corticosteroid implants in non-infectious uveitis: a systematic review with network meta-analysis. Ocular Immunology and Inflammation 2020, 1-8.
Wallsh 2020	Wallsh J., Luths C., Kil H., i in., Initial Ten Years of Experience with the Intravitreal Dexamethasone Implant: A Retrospective Chart Review, Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2020, 14, 3097.
Yu 2020	Yu C., MacDougall D., Intravitreal Dexamethasone Implants for Non-infectious Uveitis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines, CADTH 2020.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	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 eye presenting as non-infectious uveitis https://awtc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-dexamethasone-ozurdex-864/ data odczytu: 24.05.2022 r.
BRS 2020	van Calster J. Belgian guidelines for the treatment of noninfectious uveitis (NIU): 2020 addendum. Belgian Retina Society. www.ophtalmologia.be/download.php?dof_id=1190 , data odczytu: 24.05.2022 r.
DOG BAD 2014	https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/145526.zapalenie-posredniej-czesci-blony-naczyniowej.1 , data odczytu: 24.05.2022 r.
DOG BAD 2015	https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/124604.stanowisko-dog-dotyczace-doszklistkowego-leczenia-obrzeku-plamki-w-przebiegu-zapalenia-blony-naczyniowej , data odczytu: 24.05.2022 r.

HAS 2012	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, 19 September 2012, OZURDEX 700 micrograms, intravitreal implant in applicator; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/ozurdex_ct_12269.pdf data odczytu: 24.05.2022 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 odczytu: 24.05.2022 r.)
PBAC 2017	DEXAMETHASONE, Intravitreal implant 700 µg, Ozurdex®, Allergan Australia Pty Ltd, Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/dexamethasone-psd-november-2017.pdf , (data odczytu: 24.05.2022 r)
PTO 2018	Misiuk-Hojło M., Turno-Kręcicka A., Biziorek B. Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej. https://pto.com.pl/wytyczne?page=2 , data odczytu: 24.05.2022 r.
SMC 2021	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 , (data odczytu: 24.05.2022 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4351.6.2017	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6.2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/036/AWA/036_AWA_OT_4351_6_Humira_LZBN_2017.07.14.pdf , data odczytu: 26.05.2022 r.
ChPL Ozurdex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf , data odczytu: 26.05.2022 r.
Teper 2021	Teper S.J. Update on the Management of Uveitic Macular Edema. J. Clin. Med. 2021, 10, 4133.
Zeng 2022	Zeng S., Yang L., Bai F. Intravitreal dexamethasone implant for noninfectious uveitis in Chinese patients. Int Ophthalmol.