



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Bewacyzumab**

we wskazaniu:

**leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej  
(DME) (ICD-10: H36.0)**

**Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania leków zawierających daną  
substancję czynną we wskazaniu innym niż  
wymienione w Charakterystyce Produktu  
Leczniczego**

Raport nr: WS.422.5.2024

Aktualizacja do raportu nr OT.4221.41.2021

Data ukończenia: 20.02.2024 r.

**Zastosowane skróty:**

<b>AAO</b>	American Academy of Ophthalmology
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AMD</b>	zwyrodnienie plamki związanym z wiekiem
<b>Anty-VEGF</b>	przeciwciała przeciw wzrostowi śródbłonna naczyniowego ( <i>ang. anti-vascular endothelial growth factor</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCVA</b>	najlepsza skorygowana ostrość wzroku ( <i>ang. Best Corrected Visual Acuity</i> )
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DD</b>	średnica tarczy nerwu ( <i>ang. Disc Diameter</i> )
<b>DME</b>	cukrzycowy obrzęk plamki ( <i>ang. diabetic macular edema</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>ang. European Medicines Agency</i> )
<b>EURETINA</b>	The European Society of Retina Specialists
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków ( <i>ang. Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>ICO</b>	International Council of Ophthalmology
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>ME</b>	obrzęk plamki ( <i>ang. Macular Edema</i> )
<b>NPDR</b>	nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OCT</b>	optyczna koherentna tomografia ( <i>ang. Optical Coherence Tomography</i> )
<b>PDR</b>	proliferacyjna retinopatia cukrzycowa
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu</b>	<b>6</b>
<b>2. Streszczenie</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
4.1. Problem zdrowotny	9
4.2. Liczebność populacji wnioskowanej	11
4.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.4. Alternatywne technologie medyczne	13
<b>4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce</b>	<b>14</b>
<b>5. Rekomendacje kliniczne</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych</b>	<b>19</b>
<b>7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa</b>	<b>20</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
7.2. Opis badań włączonych do analizy	20
7.2.1. Charakterystyka badań	20
7.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
7.3. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA	25
7.4. Aktualnie trwające badania kliniczne	25
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	26
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	26
<b>9. Źródła</b>	<b>28</b>
<b>10. Załączniki</b>	<b>29</b>
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	29

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Limited, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Roche Registration GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**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) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Limited, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Roche Registration GmbH.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**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) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)



# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2024.02.05  
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej bewacyzumab w zakresie wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- bewacyzumab

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ):

- Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
  - 1 fiol.a 16 ml, 05901797710989
  - 1 fiol.a 4 ml, 05901797710972
- Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
  - 1 fiol.a 4 ml, 08436596260030
  - 1 fiol.a 16 ml, 08436596260047
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml
  - 1 fiol.po 4 ml, 05909990010486
  - 1 fiol.po 16 ml, 05909990010493
- Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
  - 1 fiol.a 4 ml, 08715131021863
  - 1 fiol.a 16 ml, 08715131021870
- Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
  - 1 fiol.a 4 ml, 05909991451332
  - 1 fiol.a 16 ml, 05909991451349
- Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
  - 1 fiol.a 4 ml, 05996537008044
  - 1 fiol.a 16 ml, 05996537007047

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

W zakresie wskazań, które obejmują poniże kody ICD-10 (wraz z wyszczególnionymi podkodami):

- H36.0 – retinopatia cukrzycowa (cukrzycowego obrzęku plamki żółtej – brak kodu ICD-10)

## 2. Streszczenie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była ocena substancji czynnej bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0) na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Realizacja założonego celu obejmowała: aktualizację danych w zakresie skuteczności klinicznej, zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego stanu finansowania, technologii alternatywnych oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Opracowanie stanowi aktualizację raportu nr OT.4221.41.2021.

### Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, diabetic macular edema) to nagromadzenie płynu w obrębie warstw siatkówki na skutek przecieku z mikronaczyń. Występuje w przebiegu retinopatii cukrzycowej – przewlekłego powikłania mikronaczyniowego cukrzycy typu 1 i typu 2. DME jest najczęstszym powodem pogorszenia widzenia centralnego związanego z czytaniem i ostrym widzeniem, może przebiegać bilateralnie. Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia oraz, że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą.

### Interwencja i komparatory

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (anty-VEGF). Lek otrzymał pozytywną Opinię Rady Przejrzystości w przedmiotowym wskazaniu 6 kwietnia 2021 r. (nr 53/2021).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” oprócz bewacyzumabu u pacjentów z DME alternatywnie może być stosowany: aflibercept, ranibizumab, brolucizumab, farycymab i deksametazon.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Standardem leczenia DME są iniekcje doszkliskowe anty-VEGF. Schemat leczenia obejmuje leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące (PTO 2017). W przypadku braku skuteczności anty-VEGF, można rozważyć m.in. zastosowanie fotokoagulacji laserowej lub dożylną terapię kortykosteroidami (ADA 2023). Wytyczne wskazują, że leczenie powinno rozpoczynać się od pięciu dawek bewacyzumabu (PTD 2023).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji (OT.4221.41.2021) wskazują, iż bewacyzumab stanowi opcję leczenia dla pacjentów z DME. Wyjątkiem są pacjenci z DME i niską ostrością wzroku, gdzie leczenie afliberceptem w 12-mies. horyzoncie wiązało się ze znacznie wyższą poprawą widzenia niż leczenie bewacyzumabem czy ranibizumabem (efekty nie utrzymały się po 24-mies.). Istnieją umiarkowanej jakości dowody na wyższą skuteczność afliberceptu w poprawie funkcjonowania wzroku w stosunku do ranibizumabu oraz bewacyzumabu u pacjentów z DME po pierwszym roku terapii. Korzyść anatomiczna stwierdzona była w przypadku ranibizumabu w stosunku do bewacyzumabu, ale korzyści funkcjonalne były nieznaczące.

Do aktualizacji opracowania Agencji włączono metaanalizę sieciową RCT (Virgili 2023) oraz RCT (Cornish 2021). Wyniki nowo odnalezionych publikacji są zgodne z wynikami wcześniejszej oceny Agencji.

### Wpływ wpływu na budżet płatnika publicznego

Populację docelową oszacowano na podstawie danych programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki” na **7 060 pacjentów rocznie** leczonych bewacyzumabem. Bewacyzumab jest mniej kosztochłonny (24 zł/rok) niż alternatywne anty-VEGF i deksametazon (od 1 200 zł/rok do 3 800 zł/rok) i ma podobną skuteczność do pozostałych leków w programie lekowym. Roczny koszt bewacyzumabu oszacowano na 166 tys. zł. Zastosowanie bewacyzumabu pozwala na uzyskanie znacznych oszczędności dla systemu (od 8,8 mln zł do 28,8 mln zł w zależności od technologii alternatywnej).

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia, pismem z dnia 05.02.2024 r. znak PLR2.4506.13.2023.2.JW, zlecił Agencji wydanie ponownych opinii dla leków we wskazaniach pozarejestacyjnych przez Radę Przejrzystości. Niniejszy raport dotyczy substancji czynnej: bewacyzumab, we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0). Raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu OT.4221.41.2021 w zakresie:

- wytycznych praktyki klinicznej;
- dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- analiza wpływu na budżet.

Datę ponowienia opinii wskazano na 07.03.2024 r.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

##### ICD-10: H36.0 - retinopatia cukrzycowa.

Konwencjonalnie, obrzęk plamki (ang. Macular Edema, ME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. Disc Diameter – średnica tarczy nerwu II: 1500 µm) od centrum dołeczka plamki siatkówki oka.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME / Diabetic Macular Oedema, DMO) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki: wyróżnia się: obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołeczka lub wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 µm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 µm, lub obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka (OT.4221.41.2021).

#### Klasyfikacja

Obrzęk plamki klasyfikować można jako:

- ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyńiowymi, zwłaszcza mikrowłośniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających jakby granice obrzęku;
- rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrowłośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym, ma z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków;
- cystoidalny (torbielowaty), często związany z rozlanym obrzękiem, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie splotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu;
- mieszany – łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

W zależności od etiologii, obrzęk plamki może również zostać określony jako niedokrwienny (spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych), wysiękowy, mieszany albo wywołany przez trakcję szklistkowo-siatkówkową (OT.4221.41.2021).

#### Epidemiologia

DME może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Szacuje się, że po 25 latach występowania cukrzycy typu 1 cukrzycowy obrzęk plamki rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% pacjentów leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia oraz że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą (OT.4221.41.2021).

#### Etiologia i patogeneza

U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi uszkadza drobne naczynia krwionośne siatkówki, przez co pozbawia ją niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka

wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń.

Na skutek tych zmian płyn i inne składniki krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki.

Zaobserwowano m.in., że w wyniku przedłużającego się niedotlenienia siatkówki dochodzi do wytwarzania przez nią różnych cytokin prozapalnych, w tym VEGF, które promują neowaskularyzację i wyciek z naczyń. Uważa się, że przyczynia się to do utraty widzenia w przebiegu DME. W konsekwencji, antagonizowanie patologicznego wzrostu naczyń siatkówki i zwiększonej ich przepuszczalności, którego mediatorem jest VEGF, może pomóc w stabilizacji widzenia lub jego poprawie (OT.4221.41.2021).

### **Obraz kliniczny**

DME oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Natomiast klinicznie znamieny obrzęk plamki (CSME) uściśla stopień zaawansowania zmian.

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki (IOZ 2016).

### **Diagnostyka**

Badanie przedmiotowe w diagnostyce i monitorowaniu DME powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku,
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego,
- gonioskopię (badanie kąta przesączania),
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
- angiografię fluoresceinową (ang. Fluorescein Angiography, FA),
- optyczną koherentną tomografię (ang. Optical Coherence Tomography, OCT).

Ocena ostrości wzroku, czyli zdolności widzenia dwóch punktów jako odrębne, jest bardzo istotna w analizie zaawansowania choroby i efektów jej leczenia. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej – w tym pierwszym przypadku jest określana jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA). W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS.

Ostrość wzroku badana za pomocą tablicy Snellena wyrażana jest jako ułamek, którego licznik oznacza odległość badanego od tablicy, z kolei mianownik – rozmiar najmniejszej litery, jaka może zostać prawidłowo przeczytana. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy jako np. 5/5 (lub 20/20 w krajach anglosaskich) albo w postaci ułamka dziesiątego (1,0). W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter. Uzyskane wyniki określające ostrość wzroku mogą się różnić w zależności od sposobu przeprowadzenia pomiaru i sposobu ich prezentacji (OT.4221.41.2021).

### **Leczenie i cele leczenia**

Nie ma skutecznej, powszechnie uznawanej metody leczenia przyczynowego retinopatii cukrzycowej. Niezbędną metodą jest odpowiednia kontrola metaboliczna cukrzycy. Intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i spowalnia progresję retinopatii zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Właściwa kontrola glikemii zmniejsza ryzyko progresji do ciężkiej NPDR i PDR, częstość występowania obrzęku plamki oraz potrzebę panretinalnej fotokoagulacji laserowej. Regularnie prowadzone badania okulistyczne z dokładną oceną stanu siatkówki pozwalają zmniejszyć ryzyko ciężkich powikłań retinopatii

cukrzycowej, zagrażających utratą wzroku. W poniższej tabeli przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego w cukrzycowym obrzęku plamki.

**Tabela 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w cukrzycowym obrzęku plamki**

Rodzaj obrzęku plamki	Schemat leczenia
Ogniskowy	Laseroterapia plamki (ogniskowa)
Rozlany	Laseroterapia plamki (rozlaną, typu „grid”) + doszkliskowa iniekcja anti-VEGF lub triamcynolon
Trakcyjny	Witrektomia (z lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki)
Niedokrwieny	Laseroterapia obwodu siatkówki + doszkliskowa iniekcja anti-VEGF

Leczenie farmakologiczne:

- Inhibitory VEGF - Istotą działania tej grupy leków w retinopatii cukrzycowej jest hamowanie patologicznego nowotworzenia naczyń oraz krwawień i przecieku z naczyń krwionośnych.
- Glikokortykosteroidy (GKS) - w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki stosowane są iniekcje GKS (do ciała szklistego lub okołogałkowe) oraz wszczepienia uwalniających te leki implantów doszkliskowych.
- Inne leki - witamina E, przeciwciała powstawaniu i progresji zaćmy. Kwas acetylosalicylowy chroni naczyń siatkówki i przeciwdziała mikroangiopatii (Diabetologia 2010).

## 4.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku plamki, w tym cukrzycowego obrzęku plamki. W ramach kodu wskazanego w tytule programu lekowego obejmującego leczenie pacjentów z DME podaje się H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej.

W przeszłości pacjenci z DME byli leczeni w ramach świadczeń gwarantowanych z zastosowaniem procedury JGP B.84, następnie w ramach programu lekowego B.120 Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki. Obecnie pacjenci są leczeni w ramach nowej wersji programu B.70 Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (od 07.2022 r. - część B.) obejmującego również pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem.

Poniżej przedstawiono wykaz świadczeń dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

**Tabela 2. Wykaz świadczeń obejmujących leczenie pacjentów z DME (Obwieszczenie MZ).**

Symbol świadczenia	Opis świadczenia	Populacja	Substancja lecznicza
Program lekowy B.70. Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)	Część B. Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)	Część B. Pacjenci z DME	Część B. bewacyzumab, aflibercept, deksametazon, ranibizumab, farycymab, brolucizumab

W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, 583 z późn. zm.), substancje czynne objęte refundacją w ramach programów lekowych nie mogą być stosowane w tym samym wskazaniu oraz tej samej populacji poza tym programem, tj. nie mogą być one w takich przypadkach składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych.

Zgodnie z danymi realizacji programu lekowego B.70, w okresie od 07.2022 do 06.2023 (tj. 12 pełnych miesięcy), sprawozdano leczenie 8 124 unikalnych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 H36.0, wśród których u 7 060 sprawozdano zastosowanie bewacyzumabu. Łączna liczba podań wśród pacjentów wyniosła 38 450. W związku z czym, należy przyjąć iż roczna docelowa populacja pacjentów obejmować będzie ok. **7 tysięcy osób**.

## 4.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii

**Bewacyzumab** jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), hamując jego wiązanie z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-

2) na powierzchni komórek śródbłonna co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia unaczynienia nowotworów litych i hamowania ich wzrostu. Lek wykazuje działanie przeciwnowotworowe w stosunku do wielu nowotworów (m.in. raka okrężnicy, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, a także trzustki i gruczołu krokowego).

### Zarejestrowane wskazanie

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obecnie objęte refundacją jest sześć produktów leczniczych zawierających bewacyzumab: Alymsys, Avastin, Mvasi, Oyavas, Vegzelma oraz Abevmy. Obecnie, leki zawierające bewacyzumab są finansowane w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, do którego kwalifikowani są pacjenci:

- 1) obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozlaną), CME – postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- 4) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- 5) stężenie HbA1c:
  - a) w przypadku leczenia bewacyzumabem: należy rozpocząć terapię bez względu na jego poziom, jeżeli po 5 dawkach leku poziom HbA1c > 9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c ≤ 9% kiedy Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o zmianie leku;
  - b) na inny lek niż bewacyzumab, gdy stężenie HbA1c ≤ 9%;
- 6) brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
- 7) brak aktywnych włókno-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- 8) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- 9) brak krwotoku do ciała szklanego wymagającego leczenia operacyjnego;
- 10) brak neowaskularyzacji tęczówki;
- 11) brak jaskry neowaskularnej;
- 12) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- 13) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- 14) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nierokujących poprawy po leczeniu anti-VEGF takich jak:
  - a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
  - b) DRIL w obszarze poddołkowym,
  - c) makulopatia niedokrwienna;
- 15) brak innych przeciwwskazań do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL i wiedzę medyczną;
- 16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.

Tabela 3. Charakterystyka ocenianej technologii medycznej

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XC07; inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	bewacyzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki
<b>Zarejestrowane wskazania refundowanych produktów leczniczych zawierających bewacyzumab: Alymsys Avastin Mvasi, Oyavas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</li> <li>• Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaxel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).</li> <li>• Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną.</li> </ul>

<b>Vegzelma Abevmy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</li> <li>• Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</li> </ul>
<b>Droga podania w ocenianym wskazaniu</b>	Iniekcja do ciała szklistego (podanie doszkliskowe)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa 16 nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

\* Wskazanie rejestracyjne wszystkich sześciu refundowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających bewacyzumab są tożsame. Źródło: ChPL Avastin, ChPL Mvasi, ChPL Aylmsys, ChPL Oyavas, ChPL Vegzelma, ChPL Abevmy

#### 4.4. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ oprócz bewacyzumabu obecnie finansowane ze środków publicznych dla pacjentów z DME są: aflibercept, dexametazon, ranibizumab, brolicizumab oraz farycymab. Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od pięciu dawek bewacyzumabu, zmiana leku jest dokonywana przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki (powoływany przez Prezesa NFZ) na wniosek lekarza prowadzącego. Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
aflibercept, Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	2106,00	2232,36	2232,36	bezpłatny	0
brolicizumab, Beovu, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml	1 amp.-strzyk. 0,165 ml	07613421034993	2847,61	3018,47	3018,47		0
dexametazon, Ozurdex, implant doszkliskowy, 700 µg	1 implant doszkliskowy z aplikatorem	05909990796663	4201,20	4453,27	4453,27		0
farycymab, Vabysmo, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml	1 fiol. 0,24 ml + 1 igła	07613326050708	3346,20	3546,97	3546,97		0
ranibizumab, Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 0,23 ml	05909990000005	2815,56	2984,49	1946,16		0
ranibizumab, Ximluci, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 0,23 ml + igła z filtrem	05909991497316	1836,00	1946,16	1946,16		0

Skróty: CHB, cena hurtowa brutto; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu; WDS, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

## 4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Produkty lecznicze zawierające bewacyzumab były wcześniej poddawane ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu, tj. cukrzycowym obrzęku plamki żółtej (DME). W poniższej tabelce przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tabela 5. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych leków**

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
2021 BIP: <a href="#">55/2021</a>	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku</b> w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0)</p> <p><i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0).</i></p>	<b>Pozytywna</b>

## 5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych klinicznych w zakresie leczenia DME przy użyciu bewacyzumabu, opisanych w raporcie Agencji OT.422.41.2021 z 2 kwietnia 2021 r.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://pto.com.pl>),
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://cukrzyca.info.pl>),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>),
- The European Society of Retina Specialists (<https://www.euretina.org>),
- American Academy of Ophthalmology (<http://www.icoph.org/>),
- American Diabetes Association (<https://www.diabetes.org/>).

Odnaleziono sześć rekomendacji (PTD 2023, PTO 2017, ADA 2023, AAO 2022, EURETINA 2017, ICO 2017) odnoszących się do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki przy użyciu anty-VEGF (w tym bewacyzumabu).

Wytyczne wykazują, że standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki są iniekcje doszkliskowe preparatów anty-VEGF (tj. afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu), które zmniejszają dysfunkcję naczyniową, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy plamki. Schemat leczenia anty-VEGF opiera się na dwóch etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące (PTO 2017).

Wytyczne EURETINA 2017 zalecają dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA (stosowanie wszystkich trzech preparatów anty-VEGF jest rekomendowane przy BCVA  $\geq$  69).

W przypadku pacjentów, u których utrzymuje się DME pomimo leczenia anty-VEGF, można rozważyć m.in. zastosowanie fotokoagulacji laserowej lub dożylną terapii kortykosteroidami (ADA 2023).

Wytyczne PTD 2023 wskazują dodatkowo, że pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni z powodu DME, mogą zakwalifikować się do programu lekowego, w ramach którego leczenie pierwszorazowych pacjentów lub tych, u których wcześniejsze leczenie było nieskuteczne, rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu. (PTD 2023).

Szczegółowy zestawienie wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia DME

Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące leczenia DME
<p>PTD 2023 Polska</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspertów <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>1. Intensyfikacja leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, w pierwszej kolejności przy zastosowaniu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora AT1, i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej (fenofibrat, statyny). Kwas acetylosalicylowy - podawany w celach kardioprotekcyjnych – nie jest przeciwwskazany u chorych z retinopatią i nie stanowi zagrożenia wystąpienia wylewów dosiatkówkowych.</p> <p>2. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki obejmuje podawanie afliberceptu, <b>bewacyzumabu</b>, deksametazonu w postaci implantu oraz ranibizumabu.</p> <p>Do programu lekowego kwalifikuje lekarz prowadzący, w przypadku, gdy pacjent wcześniej nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki. Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek <b>bewacyzumabu</b>.</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność rozlanego klinicznie znamiennego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka</li> <li>• w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta, rozlana, CME – postać torbielowata, lub SRD – postać surowicza);</li> <li>• wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);</li> <li>• zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;</li> <li>• wartość HbA1c <math>\leq</math> 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem/ranibizumabem lub deksametazonem;</li> <li>• leczenie bewacyzumabem należy rozpocząć bez względu na wartość HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu wartość HbA1c <math>&gt;</math> 9%, leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia wartości HbA1c <math>\leq</math> 9%, zespół koordynacyjny może zmienić lek w przypadku nieskuteczności leczenia;</li> <li>• brak dominującej błony przedsiatkówkowej;</li> <li>• brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;</li> <li>• brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;</li> <li>• brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;</li> <li>• brak neowaskularyzacji tęczówki;</li> <li>• brak jaskry neowaskularnej;</li> <li>• uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;</li> <li>• brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;</li> <li>• brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF takich jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),</li> <li>- DRIL w obszarze poddołkowym,</li> <li>- makulopatia niedokrwienna;</li> </ul> </li> <li>• konsultacje u diabetologa lub specjalisty chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</li> </ul> <p>3. Terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednio wcześniej wykonana terapia laserowa siatkówki hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej;</li> <li>• rodzaje terapii laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- podprogowa (głównie mikropulsowa) – bez koagulacji tkanki, stosowana w obrzęku plamki bez jej znaczącego pogrubienia i bez pogorszenia ostrości wzroku;</li> <li>- ogniskowa – zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka;</li> <li>- typu grid – w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu nie okazało się skuteczne;</li> <li>- panfotokoagulacja – zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej.</li> </ul> </li> </ul> <p>4. Doszkliskowe lub okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów mających działanie antyangiogenne i przeciwobrzękowe, na przykład triamcynolon, deksametazon lub octan fluocinolonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt.</p> <p>5. Witrektomia – wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia;</li> <li>• trąkacje szkliskowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku plamki;</li> <li>• zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami.</li> </ul> <p>6. W przypadkach nieodwracalnych zaburzeń widzenia konieczne jest przeprowadzenie konsultacji/rehabilitacji dla osób źle widzących lub ociemniałych.</p> <p>7. W łagodnej i umiarkowanej postaci retinopatii przebiegającej z obecnością wysięków twardych można stosować sulodeksyd w dawce 250 LSU 2 razy na dzień</p> <p>Najważniejsze rekomendacje:</p>

Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące leczenia DME
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optymalizacja kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego oraz lipemii zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej. [A]</li> <li>• Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy powinno być wykonane nie później niż po 5 latach u dorosłych z typem 1 cukrzycy i bezpośrednio po rozpoznaniu cukrzycy typu 2. [B]</li> <li>• Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną. [A]</li> <li>• Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie. [A]</li> <li>• Leczenie kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji nie jest przeciwwskazane u chorych z retinopatią i nie zwiększa ryzyka krwotoku dotętniczkowego. [A]</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji A:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</li> <li>• Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych - Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</li> <li>- Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</li> <li>• Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.</li> </ul>
<p><b>PTO 2017</b> <b>Polska</b></p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki.</b></p> <p><u>Aktualne metody leczenia DME:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyń, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy plamki.</li> <li>2. Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia.</li> <li>3. Podawanie kortykosteroidów, które redukuje odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF).</li> <li>4. Terapia złożona.</li> </ol> <p><u>Schemat postępowania w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamieny obrzęk plamki):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF</li> <li>2. Laser mikropulsowy (gdy przeciwwskazania do anti-VEGF)</li> <li>3. Kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia w oczach pseudofakijnych)</li> </ol> <p><u>Terapia anti-VEGF</u></p> <p>Preferowaną obecnie opcją leczenia DME są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Obecnie 3 preparaty anti-VEGF wykorzystywane są w leczeniu DME: aflibercept, ranibizumab oraz <b>bewacyzumabu</b> (stosowany off-label). VEGF pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Należy więc przyjąć, że jest to podstawowa, celowana terapia, która miejscowo obniża poziom VEGF.</p> <p>Stosowanie terapii za pomocą anti-VEGF jest szczególnie skuteczne w postaciach dołączkowych, ale i rozlanych. Najlepsze wyniki uzyskuje się we wczesnych postaciach DME, z dobrą ostrością wzroku.</p> <p>Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi metodami.</p> <p>Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki opiera się na 2 etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Proponowany schemat leczenia anti-VEGF</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie nasycające – polega na podaniu doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ran bizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy 3-5 iniekcji doszkliskowych w odstępach miesięcznych.</li> </ol> <p><i>Siła rekomendacji: nie oceniano</i></p>
<p><b>AAO 2022</b> <b>Stany Zjednoczone</b></p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury <u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Ophthalmology, bez wsparcia komercyjnego</p>	<p>Iniekcje doszkliskowe leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (anti-VEGF) są skuteczne w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z utratą wzroku. W obecnej chwili fotokoagulacja laserowa pozostaje preferowaną metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki bez zajęcia ośrodka, a fotokoagulacja siatkówki (ang. pan-retinal photocoagulation, PRP) jest podstawową metodą leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (ang. proliferative diabetic retinopathy, PDR).</p> <p>Liczne, wysokiej jakości badania kliniczne wykazały, że terapia anti-VEGF preparatami: aflibercept, ranibizumab i <b>bewacyzumab</b>, jest bardziej skuteczna w poprawie widzenia w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek (CI-DME) niż monoterapia laserem ogniskowym. Protokół T DRCR – badanie typu head-to-head porównujące bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept, wykazało skuteczność wszystkich trzech leków przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CI-DME.</p> <p>W badaniach YOSEMITE i RHINE wykazano, że pacjenci otrzymujący faricimabsvoa w leczeniu DME w dawkach co 8 tygodni wykazywali nie gorszy przyrost ostrości wzroku niż pacjenci otrzymujący aflibercept w dawkach co 8 tygodni. Vabysmo (faricimabsvoa) został zatwierdzony przez FDA 28 stycznia 2022 roku, jest to humanizowane, dwuswoiste przeciwciało monoklonalne do stosowania dożylnego (IVT), które działa poprzez podwójne hamowanie zarówno angiopoetyny-2 (ANG-2), jak i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A), w leczeniu pacjentów z DME</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie oceniano</i></p>
<p><b>ADA 2022</b> <b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><u>Metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki obejmują m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF</b> (wskazane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku większości oczu z DME, który obejmuje dołek środkowy i upośledza ostrość widzenia) (A)</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące leczenia DME
<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>• <b>Fotokoagulacja ogniskowa plamki/typu grid i doszkliskowe wstrzyknięcia kortykosteroidów</b> (stanowi uzasadnione metodę leczenia cukrzycowego obrzęku plamki utrzymującego się pomimo wcześniejszej terapii anti-VEGF lub w przypadku niekwalifikowania się do leczenia pierwszego rzutu (np. z powodu ciąży). (A)</p> <p><u>Uwagi:</u> Zalecenia z dowodami na poziomie A opierają się na dużych, dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych lub poprawnie wykonanych metaanalizach.</p> <p>Obecnie stosuje się trzy leki anti-VEGF: <b>bewacyzumab</b>, ranibizumab i aflibercept.</p> <p>W przypadku oczu, które mają dobre widzenie (20/25 lub lepsze) pomimo cukrzycowego obrzęku plamki, ściśle monitorowanie i rozpoczęcie leczenia anti-VEGF w przypadku pogorszenia widzenia zapewnia podobne 2-letnie wyniki leczenia w porównaniu z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia anti-VEGF.</p> <p>W przypadku oczu, u których utrzymuje się cukrzycowy obrzęk plamki pomimo leczenia anti-VEGF, korzystne może być zastosowanie fotokoagulacji laserowej lub dożylniej terapii kortykosteroidami. Oba te sposoby leczenia są również rozsądnymi metodami pierwszego wyboru u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do preparatów anti-VEGF, np. ciąży.</p>
<p><b>EURETINA 2017 Europa</b></p> <p><u>Metodyka:</u> Przegląd systematyczny dowodów naukowych i konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki.</b></p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u></p> <p>Wytuczne wskazują, że wraz z pojawieniem się anti-VEGF terapia laserem przestała być standardem opieki. Do względnych wskazań do terapii laserem należy naczyniopochodna forma DME. Dodatkowe wskazania to: CRT niższe niż 300 μm oraz przewlekła VMA (ang. vitreomacular adhesion), w których terapią laserem można osiągnąć zbliżone efekty terapeutyczne do terapii anti-VEGF. Fotokoagulacja podprogowa może być pomocna w terapii oczu z wyższą ostrością wzroku we wczesnej rozsiaanej DME. Ogólnie brak jest dowodów na dodatkowe korzyści płynące ze stosowania terapii laserem.</p> <p><b><u>Bewacyzumab</u></b></p> <p>Badanie z DRCCR.net porównujące bewacyzumab, aflibercept i ranibizumab dostarczyły danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami z ww. badania zalecany jest dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA.</p> <p>Aflibercept i ranibizumab są terapiami z wyboru dla pacjentów z BCVA niższym niż 69; wszystkie trzy terapie są jednakowo skuteczne w poprawie jakości widzenia pacjentów z BCVA większym lub równym 69. Ilość zdarzeń niepożądanych była porównywalna, jednak follow-up w badaniu był krótki. Należy mieć na uwadze istotnie mniejszy koszt bewacyzumabu wykorzystywanego off-label. Zalecane jest aby okulista odpowiedzialny za leczenie DME miał dostęp do każdej z trzech terapii.</p> <p><u>Ranibizumab</u></p> <p>Ranibizumab może być stosowany zamiennie z innymi dostępnymi anti-VEGF u pacjentów z bazowym wynikiem BCVA równym lub niższym od 69. U pacjentów z niższym BCVA ranibizumab prawdopodobnie spowoduje osiągnięcie jednakowych wyników ostrości widzenia jak aflibercept lecz efekt zostanie osiągnięty wolniej. W tej subpopulacji rekomendowane jest rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem afliberceptu (jeżeli dostępny).</p> <p><u>Aflibercept</u></p> <p>Badania wykazały wyższość afliberceptu w porównaniu do fotokoagulacji laserowej w anatomicznych i wzrokowych punktach końcowych. Może być wykorzystywany zamiennie z innymi terapiami anti-VEGF u pacjentów z BCVA &lt;69.</p> <p>Rekomendowany jest jako terapia z wyboru u pacjentów z BCVA ≥ 69, ponieważ wykazuje wyższą skuteczność w perspektywie dwóch lat w stosunku do bewacyzumabu oraz w perspektywie roku w stosunku do ranibizumabu.</p> <p><u>Steroidy</u></p> <p>Bazując na dostępnych danych, kortykosteroidy są istotnym elementem schematów terapeutycznych w leczeniu DME, głównie jako terapii drugiego rzutu. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię anti-VEGF (po 3-6 iniekcjach, w zależności od odpowiedzi), należy rozważyć przejście na terapię kortykosteroidami.</p> <p>W leczeniu pierwszej linii kortykosteroidy mogą być rozważone u pacjentów, którzy mają historię poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze względu na to że pacjenci Ci byli wyłączeni ze wszystkich głównych badań oceniających anti-VEGF.</p> <p>Deksametazon zalecany jest jako kortykosteroid z wyboru. Flucinolon może być z powodzeniem wykorzystywany u pacjentów z przewlekłym obrzękiem plamki żółtej którzy u których nie nastąpiła odpowiedź na inne leczenie. Triamcynolon nie jest dopuszczony do obrotu i częściej powoduje zaćmę oraz podniesione ciśnienie wewnątrzgałkowe; powinien być stosowany jedynie u pacjentów, którzy nie mają dostępu do dopuszczonych środków.</p> <p>W populacji pacjentów po fakoemulsyfikacji preferowane jest wykorzystanie kortykosteroidów.</p> <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <p>Ze względu na znaczne postępy w terapii DME leczenie operacyjne zalecane jest w drugiej linii.</p> <p><u>Kontrola metaboliczna</u></p> <p>Cukrzyca jako poważna i przewlekła choroba systemowa musi być leczona systemowo przez lekarza specjalistę z dziedziny endokrynologii lub medycyny wewnętrznej. Okuliści mogą być pierwszymi specjalistami diagnozującymi cukrzycę typu 2 poprzez oftalmoskopię, w związku z czym powinni odpowiednio instruować pacjenta o potrzebie skonsolidowania kontroli cukrzycy.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie oceniano</i></p>
<p><b>ICO 2017 Świat</b></p> <p><u>Metodyka:</u></p>	<p><b>Zalecenia kliniczne dotyczą opieki okulistycznej u chorych na cukrzycę.</b></p> <p><u>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe:</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące leczenia DME
<p>Konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>1. Należy zoptymalizować leczenie cukrzycy: poprawić kontrolę glikemii, gdy HbA1c &gt; 58 mmol/mol (&gt;7,5%), występuje nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia.</p> <p>2. DME bez zajęcia dołka: można obserwować do momentu progresji (zajęcia dołka) lub rozważyć ogniskową fotokoagulację laserową na przecieki z mikrotnięciaków. Nie leczy się zmian znajdujących się bliżej niż 300-500 µm od środka plamki.</p> <p>3. DME z zajęciem dołka i dobrą ostrością widzenia (lepszą niż 6/9 lub 20/30): w trwających aktualnie badaniach klinicznych oceniane są 3 opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostrożna obserwacja z terapią anti-VEGF jedynie w przypadku pogorszenia DME,</li> <li>- iniekcja anti-VEGF do ciała szklistego,</li> <li>- fotokoagulacja laserowa w połączeniu z terapią anti-VEGF w razie potrzeby.</li> </ul> <p>4. DME z zajęciem dołka i związaną z tym utratą widzenia (6/9 lub 20/30 lub gorzej): zaleca się doszklistkowe iniekcje anti-VEGF, tj. ranibizumab 0,3 lub 0,5 mg, <b>bewacyzumab</b> 1,25 mg lub aflibercept 2 mg.</p> <p>Leczenie afliberceptem może wykazywać wyższą skuteczność w przypadku poprawy wzroku podczas terapii trwającej powyżej 1 roku, zwłaszcza w oczach z wyjściową ostrością wzroku 6/15 (20/50) lub gorszym. Jednak zaobserwowano, że po 2 latach terapii, terapia ranibizumabem osiąga podobne efekty jak terapia za pomocą afliberceptu. Pacjenci leczeni anti-VEGF powinni być monitorowani co miesiąc w celu rozważenia potrzeby dalszego leczenia.</p> <p>Zazwyczaj liczba podań wynosi 8-10 w pierwszym roku, 2 do 3 w drugim roku, 1 do 2 w trzecim roku, 0 do 1 w czwartym i piątym roku. W przypadku pacjentów, u których występuje przetrwały obrzęk pomimo leczenia anti-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniach. Można również rozważyć podanie triamcynolonu, zwłaszcza po wszczępieniu soczewek pseudofakijnych.</p> <p>5. DME połączona z proliferacyjną retinopatią cukrzycową: zaleca się monoterapię anti-VEGF podaną doszklistkowo, podczas reewaluacji, gdy DME ustąpi, należy rozważyć kontynuację terapii anti-VEGF vs fotokoagulację panretinalną.</p> <p>6. Trakcja szklistkowo-plamkowa (ang. vitreomacular traction) lub błona przedsiatkówkowa w OCT: może być wskazana witrektomia.</p> <p><u>Rekomendacje w sytuacji ograniczonych zasobów finansowych:</u></p> <p>Leczenie laserem jest preferowane w sytuacji, gdy iniekcje doszklistkowe anti-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja. <b>Bewacyzumab</b> jest odpowiednią alternatywą dla ranibizumabu lub afliberceptu. Laser może być zastosowany wcześniej w obszarach z trwałym zgrubieniem siatkówki, gdy nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie anti-VEGF.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe: odnoszą się do zaawansowanej, najbardziej aktualnej praktyki diagnostycznej i terapeutycznej w oparciu o aktualne dowody naukowe i badania kliniczne.</i></p> <p><i>Rekomendacje w oparciu dowody naukowe niskiej/średniej wiarygodności: odnoszą się do podstawowych świadczeń związanych z diagnostyką i leczeniem retinopatii cukrzycowej z uwzględnieniem dostępności i dostępu do opieki w różnych miejscach.</i></p>

Skróty: anti-VEGF, przeciwciała przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń; AAO, American Academy of Ophthalmology; ADA, American Diabetes Association; EURETINA, The European Society of Retina Specialists; ICO, International Council of Ophthalmology; PTB, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTO, Polskie Towarzystwo Okulistyczne.

## 6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających bewacyzumab we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki żółtej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 15.02.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu.

## 7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia najnowszych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających bewacyzumab w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej 12.02.2022 r. dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku (raport nr OT.4221.41.2021). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 10.1. *Strategia wyszukiwania publikacji*. W tabeli poniżej przedstawiono natomiast kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	Bewacyzumab w monoterapii	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	aflibercept, ranibizumab, deksametazon w postaci podania dożylkowego, farycymab, fotokoagulacja laserowa	Komparator inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez); randomizowane badania kliniczne III fazy. Badania pierwotne opublikowane po dacie odcięcia z odnalezionych przeglądów systematycznych. Dodatkowo uwzględniono także najnowsze badania „real world evidence” z największą liczbą pacjentów.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Prace opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4221.41.2021.(publikacja po 01.03.2021 r.)	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cukrzycowego obrzęku plamki żółtej z zastosowaniem bewacyzumabu odnaleziono jedno badanie wtórne (Virgili 2023), jedno badanie pierwotnie RCT (Cornish 2021) oraz jedno badanie kliniczne II fazy.

#### 7.2.1. Charakterystyka badań

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań wtórnych i pierwotnych włączonych do analizy Agencji.

Tabela 8. Charakterystyka i najważniejsze wyniki z badania wtórnego włączonego do przeglądu

Badanie	Charakterystyka
<b>Virgili 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi & University of Florence, UK Public Health Agency, Queen's University Belfast  <u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowano konfliktów	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków anti-VEGF w RCT w dłuższym okresie obserwacji (24 miesiące). <b>Metodyka:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ badania: metaanaliza sieciowa.</li> <li>• Metody wyszukiwania: przeszukanie elektronicznych baz danych: Embase, Medline, Cochrane Library, LILACS, ISRCTN registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, ICTRP (lipiec 2022 r.).</li> <li>• Kryteria wyboru badań: badania RCT porównujące dowolny lek anti-VEGF z innym lekiem anti-VEGF, innym leczeniem, pozorowanym leczeniem lub brakiem leczenia u osób z DME.</li> <li>• Gromadzenie i analiza danych: standardowe metody Cochrane do metaanalizy parami + metaanaliza sieciowa. Do analiz użyto pakietu Stata 'network' meta-analysis. Wykorzystaliśmy aplikację internetową CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) do oceny wiarygodności danych naukowych. Ocena wiarygodności danych naukowych została przeprowadzona przy użyciu aplikacji CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis).</li> </ul>

Badanie	Charakterystyka
	<p><b>Włączone badania:</b> 23 badania RCT (łącznie 3513 osób z DME; mediana grubości środkowej siatkówki (CRT) -460 mikronów, IQR 0,42 do 0,55; mediana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) - 0,48 logMAR, IQR 0,42 do 0,55.</p> <p><b>Interwencja 1:</b> ranibizumab w iniekcji doszkliskowej jako lek referencyjny w analizie skuteczności oraz fotokoagulacja laserowa/ brak interwencji jako komparator w analizie bezpieczeństwa</p> <p><b>Interwencja 2:</b> iniekcje doszkliskowe afliberceptu, brolucizumabu, ranibizumabu wraz z laseroterapią oraz sama laseroterapia.</p>

Skróty: CMT, centralna grubość plamki żółtej (ang. central macular thickness), DME, cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema/ diabetic macular oedema)

Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Cornish 2021 (badanie BEVORDEX)</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Allergan Pharmaceuticals, badanie BEVORDEX - grant NHMRC</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> obecne (Novartis, Bayer and Allergan)</p>	<p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumab i deksametazonu w leczeniu pacjentów z DME</p> <p><b>Interwencja 1:</b> leczenie bewacyzumabem (iniekcje doszkliskowe)</p> <p><b>Interwencja 2:</b> leczenie deksametazonem (implant do ciała szklistego)</p> <p><b>Czas trwania badania:</b> pacjenci otrzymywali implanty deksametazonu do 16 tygodni lub bewacyzumab co 4 tygodnie przez 2 lata (okres trwania badania BEVORDEX). Po zakończeniu badania pacjenci otrzymali standardową opiekę w australijskim systemie opieki zdrowotnej.</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 5 lat</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z DME zakwalifikowani do badania BEVORDEX</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> bd</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>Interwencja 1: 42 oczu Interwencja 2: 46 oczu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n=72 oczu po 3 latach od włączenia do badania BEVORDEX,</li> <li>n=63 oczu po 4 latach</li> <li>n=52 oczu po 5 lub więcej latach obserwacji</li> </ul> <p>Uwagi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7 pacjentów (17,9%) zmarło podczas pierwotnego badania a 3 (11,5%) zmarło po ukończeniu badania (podczas 5 letniego okresu obserwacji).</li> <li>Wyniki pięcioletnie, określone na podstawie ostatniej obserwacji przeniesionej (LOCF), pochodzą z włączenia do pierwotnego badania BEVORDEX.</li> <li>Oddzielną analizę wrażliwości przeprowadzono w podgrupie pacjentów ze szpitala okulistycznego w Sydney, którzy zostali zaproszeni do powrotu na pomiar BCVA po 5 latach od ich początkowej wizyty (27 oczu z grupy leczonej bewacyzumabem i 27 oczu z grupy leczonych deksametazonem).</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana BCVA</li> <li>Odsetek oczu z 10-cio literowym przyrostem BCVA</li> <li>Zmiana CMT</li> <li>Liczba iniekcji doszkliskowych w roku</li> <li>Zmniejszenie DMO</li> <li>Konieczność dalszego leczenia</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utrata wzroku</li> </ul>

Skróty: BCVA, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity); CMT, centralna grubość plamki żółtej (ang. central macular thickness); DME/DMO, cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema/ diabetic macular oedema); NHMRC, National Health and Medical Research Council.

## 7.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji (OT.4221.41.2021) wskazują m.in. na to, że:

- steroidy podawane doszkliskowo lub w formie implantów mogą poprawiać wzrok u pacjentów z DME, jednakże ich względna skuteczność w porównaniu do leków anti-VEGF jest mniej oczywista – mogą być mniej lub równie skuteczne;
- podanie do ciała szklistego bewacyzumabu jest alternatywą dla ranibizumabu i afliberceptu u pacjentów z cn-AMD, DME, RVO-MO i m-CNV. Jedynym wyjątkiem byli pacjenci z DME i niską ostrością wzroku (<69 ETDRS litery, 20/50 lub gorsze), gdzie leczenie afliberceptem wiązało się ze znacznie wyższą poprawą widzenia (≥15 liter ETDRS) niż po leczeniu bewacyzumabem czy ranibizumabem (wyniki po 12 miesiącach leczenia); jednak efekty nie zostały utrzymane po 24 miesiącach;
- istnieją umiarkowanej jakości dowody na wyższą skuteczność afliberceptu w poprawie funkcjonowania wzroku w stosunku do ranibizumabu oraz bewacyzumabu u pacjentów z DME po pierwszym roku terapii. Korzyść anatomiczna została stwierdzona w wykorzystaniu ranibizumabu w stosunku do bewacyzumabu (dowody niskiej jakości), lecz stwierdzono nieznaczne korzyści funkcjonalne (dowody niskiej i umiarkowanej jakości);

- stosowanie bewacyzumabu w iniekcjach doszkliskowych związane jest z ryzykiem wystąpienia poważnych systemowych zdarzeń niepożądanych (SSAEs), zdarzeń niepożądanych związanych z tętniczną zakrzepicą zatorową, czy zgonu.

Do aktualizacji opracowania Agencji włączono metaanalizę sieciową RCT (Virgili 2023) oraz RCT (Cornish 2021). Wyniki nowo odnalezionych publikacji są zgodne z wynikami wcześniejszej oceny agencji.

Do metaanalizy włączono 23 RCT i porównano skuteczność ranibizumabu (technologia referencyjna) z afliberceptem, bewacyzumabem, brolucizumabem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ostrości wzroku oraz w środkowej grubości rogówki po 24 miesiącach obserwacji pomiędzy ocenianymi interwencjami (Virgili 2023).

Wyniki RCT wykazały podobną skuteczność bewacyzumabu i deksametazonu w pięcioletnim okresie obserwacji. W obydwu grupach pod koniec okresu obserwacji ostrość wzroku pogorszyła się względem wartości uzyskanej bezpośrednio po 2 latach obserwacji (w obu grupach do poziomu, który nieco powyżej wartości wyjściowej), podczas gdy CMT utrzymało się na stałym poziomie. Częstość operacji zaćmy i jaskry w obu grupach była porównywalna. W ramieniu deksametazonu oczy średnio otrzymywały mniej wstrzyknięć do ciała szklistego i miały wyższy wskaźnik progresji do proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (Cornish 2021).

### Badanie wtórne (metaanaliza wyników RCT, Virgili 2023)

#### Ostrość wzroku

Metaanaliza Virgili 2023 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem bewacyzumabem a ranibizumabem we wpływie na najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) czy w zysku  $\geq 3$  linii widzenia podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji [MD:0,01 logMAR; 95%CI (-0,13; 0,10)]. Publikacje włączone do metaanalizy stanowiły jednak dowody naukowe o niskiej pewności. Dowody naukowe o umiarkowanej pewności wskazują natomiast na przewagę bewacyzumabu w poprawie BCVA po 12 miesiącach obserwacji [MD: -0,01 logMAR; 95% CI (-0,04; 0,02)] ale różnice w efekcie leczenia nie są istotne statystycznie (Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME Tabela 10)

Dodatkowo wyniki metaanalizy Virgili 2023 wskazują na brak istotnego statystycznie różnicy między bewacyzumabem a ranibizumabem we wpływie na wyniki ETDRS (w zysku  $\geq 3$  linii po 24 miesiącach względem wartości początkowej) [RR:0,79; 95% CI (0,74; 1,26)] (niska pewność dowodów naukowych). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 11Tabela 12).

#### CRT

Wyniki metaanalizy Virgili 2023 wskazują na mniejszą skuteczność bewacyzumabu względem ranibizumabu w zmniejszeniu grubości rogówki w części środkowej (CRT) [MD: 28  $\mu\text{m}$ ; 95%CI (0; 56)], ale różnica nie jest statystycznie istotna (dowody o umiarkowanej pewności). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME Tabela 10Tabela 12).

**Tabela 10. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem ranibizumabu w leczeniu DME**

Punkt końcowy bewacyzumab vs ranibizumab	Liczba badań (liczba pacjentów)	MD (95% CI)	Pewność dowodów	SUCRA
BCVA (średnia zmiana po 12 miesiącach względem wartości początkowej) [logMAR]	5 (373)	-0,01 (-0,04; 0,02) <sup>a</sup>	Moderate <sup>c</sup>	41,1 <sup>d</sup>
BCVA (średnia zmiana po 24 miesiącach względem wartości początkowej) [logMAR]	3 (261)	-0,01 (-0,13; 0,10) <sup>b</sup>	Low	55,2 <sup>e</sup>
CRT (średnia zmiana po 24 miesiącach względem wartości początkowej) [ $\mu\text{m}$ ]	2 (261)	28 (0; 56) <sup>c</sup>	Moderate	49,3 <sup>f</sup>

Skróty: BCVA, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity); MD, średnia różnica (ang. mean difference); SUCRA, szacunkowa proporcja leczenia gorszego niż leczenie będące przedmiotem zainteresowania (ang. Surface Under the Cumulative RAnking curve); CRT, grubość części środkowej rogówki (ang. central retinal thickness);

<sup>a</sup> średnia zmiana BCVA po zastosowaniu samego ranibizumabu: -0,20 logMAR (11 badań, 1140 uczestników); <sup>b</sup> średnia zmiana BCVA po zastosowaniu samego ranibizumabu: -0,19 logMAR (3 badania, 341 uczestników); <sup>c</sup> średnia zmiana CRT po zastosowaniu samego ranibizumabu: -135 mikronów (1 badanie, 191 uczestników); <sup>d</sup> Wartość dla ranibizumabu: 34,8; <sup>e</sup> Wartość dla ranibizumabu: 53,3; <sup>f</sup> Wartość dla ranibizumabu: 69,9;

Tabela 11. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem ranibizumabu w leczeniu DME

bewacyzumab vs ranibizumab	Liczba badań włączonych do metaanalizy (liczba uczestników)	AR (95% CI)	RR (95% CI)	Pewność dowodów	SUCRA
Linie ETDRS (zysk $\geq 3$ linii po 24 miesiącach względem wartości początkowej)	1 (185)	0,33 (0,25;0,43) <sup>a</sup>	0,97 (0,74; 1,26)	Low	62,0 <sup>b</sup>

Skróty: SUCRA, szacunkowa proporcja leczenia gorszego niż leczenie będące przedmiotem zainteresowania (ang. Surface Under the Cumulative RAnking curve); AR, ryzyko bezwzględne (ang. absolute risk); RR, ryzyko względne (ang. relative risk),

<sup>a</sup> ryzyko względne przy interwencji pomnożone przez ryzyko bezwzględne przy stosowaniu samego ranibizumabu: 0,34 (2 badania, 224 uczestników), <sup>b</sup> Wartość kontrolna wyniosła 69,4.

### Bezpieczeństwo

Wyniki metaanalizy Virgili 2023 wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu bewacyzumabu na śmiertelność pacjentów z jakiegokolwiek przyczyny [RR: 2,10; 95% CI (0,75; 5,88)] lub na tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w porównaniu z kontrolą [RR; 0,48; 95% CI (0,15; 1,54)] (niska pewność dowodów naukowych). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME Tabela 122).

Tabela 12. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w leczeniu DME

Punkt końcowy bewacyzumab vs laseroterapia/brak interwencji	Liczba badań włączonych do metaanalizy (liczba uczestników)	AR (95% CI)	RR (95% CI)	Pewność dowodów	SUCRA
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	4 (305)	0,038 (0,014; 0,106)	2,10 (0,75; 5,88)	Low	29,6 <sup>b</sup>
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji	1 (369)	0,021 (0,007; 0,068)	0,48 (0,15; 1,54)	Low	84,8 <sup>c</sup>

Skróty: AR, ryzyko bezwzględne (ang. absolute risk); RR, ryzyko względne (ang. relative risk), SUCRA, szacunkowa proporcja leczenia gorszego niż leczenie będące przedmiotem zainteresowania (ang. Surface Under the Cumulative RAnking curve);

<sup>a</sup> Ryzyko względne dla leku w porównaniu z grupą kontrolną pomnożone przez ryzyko bezwzględne z grupą kontrolną; 0,018 w 15 badaniach, 2126 uczestników); <sup>b</sup> Wartość kontrolna wyniosła 75,8 (wyższa liczba oznacza bezpieczniej); <sup>c</sup> Wartość kontrolna wyniosła 46,1

### Badanie pierwotne

#### Ostrość wzroku

W badaniu Cornish 2021 odsetek oczu, które uzyskały  $\geq 10$  liter po 5 latach od włączenia do pierwotnego badania, był taki sam dla każdej początkowej grupy leczenia (14 oczu w każdej grupie; 30% grupa leczona implantem deksametazonu i 33% bewacyzumabem).

Średnia ostrość wzroku VA wrosła pod koniec badania BVORDEX (bewacyzumab, implant deksametazonu kolejno: z 56,3 $\pm$ 11,9 logMAR liter i 55,5 $\pm$ 12,5 logMAR liter na początku badania na 62,4 $\pm$ 14,6 i 65,9  $\pm$ 13 logMAR liter na koniec badania), jednak wzrost wartości nie utrzymał się podczas 5 letniego okresu obserwacji (końcowa średnia VA kolejno: 58,5 logMAR liter; CI 95% (55,1; 61,9) i 59,5 logMAR liter; 95%CI (57,4; 63,6) (oszacowanie metodą LOCF). W żadnym punkcie czasowym obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w VA między dwiema grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME Tabela 13).

Dla 54 oczu, które wzięły udział w badaniu BEVORDEX (27 oczu z grupy leczonej bewacyzumabem oraz 27 oczu leczonych deksametazonem) i miało mierzone BCVA po 5 latach przeprowadzono oddzielną analizę wrażliwości celem oceny wpływu rodzaju terapii DME na BCVA. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie BCVA między grupą leczoną bewacyzumabem a deksametazonem, niezależnie od punktu czasowego obserwacji. Średnia zmiana BCVA od wartości początkowej do 5 lat obserwacji w grupie leczonej bewacyzumabem wynosiła 4,4 $\pm$ 9,2 logMAR liter a w grupie leczonej deksametazonem wynosiła 4,3 $\pm$ 11,3 logMAR liter, różnica między grupami w zmianie skorygowanej ostrości wzroku nie była istotna statystycznie ( $p=0,788$ ).

Szczegółowe wyniki BCVA dla ww. podgrupy pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 143).

#### CRT

Zmniejszenie centralnej grubości plamki (CMT) stwierdzone pod koniec badania BVORDEX utrzymywało się od końca badania do 5 lat w obu grupach leczenia, bez istotnej różnicy między nimi (średnia zmiana CTM po 5 latach obserwacji względem wartości początkowej w grupie leczonej bewacyzumabem: -173 (-232; -121)  $\mu\text{m}$ ; leczonej deksametazonem: -150 (-199; -100);  $p=0,23$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME Tabela 134).

**Tabela 13. Wyniki dotyczące różnic w skuteczności bewacyzumabu względem deksametazonu w leczeniu DME**

	Substancja czynna	Liczba oczu	VA (95% CI) [logMAR litery]	Liczba oczu z poprawą VA $\geq 10$ liter (%)	CMT (95% CI)* [ $\mu\text{m}$ ]
Wartość początkowa zmierzona podczas rekrutacji do badania BVORDEX	Bewacyzumab	42	56,3 $\pm$ 11,9 <sup>a</sup>	-	503 $\pm$ 140,9 <sup>c</sup>
	Deksametazon	46	55,5 $\pm$ 12,5 <sup>a</sup>	-	474,3 $\pm$ 95,9 <sup>c</sup>
	p	-	0,75	-	0,38
Wartość pod koniec badania BVORDEX (2 lata)	Bewacyzumab	42	65,9 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	-	358 (286; 415)
	Deksametazon	46	62,4 $\pm$ 14,6 <sup>a</sup>	-	329 (265; 452)
	p	-	0,38	-	0,36
Wartość pod koniec okresu obserwacji (5 lat)	Bewacyzumab	42	59,5 (57,4; 63,6)	-	332 (293; 371)
	Deksametazon	46	58,5 (55,1; 61,9)	-	327 (289; 367)
	p	-	0,51	-	0,87
Średnia zmiana względem wartości początkowej po 5 latach obserwacji	Bewacyzumab	42	2,7 (0,62; 6,94)	14 (33,3)	-173 (-232; -121)
	Deksametazon	46	1,8 (1,6; 5,3)	14 (30,4)	-150 (-199; -100)
	p	-	0,40	0,78	0,23

Skróty: VA, ostrość wzroku (ang. visual acuity); CRT, grubość części środkowej rogówki (ang. central retinal thickness); \* oszacowane metodą ostatniej przeniesionej obserwacji (analiza LOCF, ang. Last Observation Carried Forward).

<sup>a</sup> BCVA  $\pm$  SD, najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity), <sup>c</sup>SD, odchylenie standardowe.

**Tabela 14. Wyniki dotyczące różnic w ostrości wzroku po leczeniu DME bewacyzumabem i deksametazonem w subpopulacji, u której zmierzono BCVA po 5 latach**

Punkt końcowy	Liczba oczu	BCVA $\pm$ SD [logMAR litery]
Wartość początkowa zmierzona podczas rekrutacji do badania BVORDEX	27 vs. 27	62,4 $\pm$ 10,1 vs. 51,3 $\pm$ 15,3; $p=0,064$
Wartość pod koniec badania BVORDEX (2 lata)	27 vs. 27	71,1 $\pm$ 13,1 vs. 60,7 $\pm$ 17,5; $p=0,113$
Wartość pod koniec okresu obserwacji (5 lat)	27 vs. 27	66,8 $\pm$ 9,2 vs. 55,6 $\pm$ 14,6; $p=0,091$
Średnia zmiana względem wartości początkowej po 5 latach obserwacji	27 vs. 27	4,4 $\pm$ 9,2 vs. 4,3 $\pm$ 11,3; $p=0,788$

Skróty: BCVA  $\pm$  SD, najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)  $\pm$  odchylenie standardowe.

### Bezpieczeństwo

Oczy, które początkowo zostały losowo przydzielone do grupy leczonej bewacyzumabem były poddawane znacznie większej liczbie zabiegów w okresie 5 lat obserwacji niż oczy leczone deksametazonem (średnia liczba zabiegów grupie leczonej bewacyzumabem: 19,2 $\pm$ 7,04 vs średnia liczba zabiegów w grupie leczonej deksametazonem: 9,0 $\pm$ 6,4;  $p<0,05$ ).

Sześć oczu przydzielonych w pierwotnym badaniu do ramienia deksametazonu i 10 z ramienia bewacyzumabu nie wymagało dalszego leczenia doszkliskowego po zakończeniu 2 letniego badania BVORDEX ( $p = 0,32$ ). Pozostałe oczy otrzymały po ww. badaniu dalsze leczenie zgodnie z preferencjami lekarza (m.in. iniekcje doszkliskowe bewacyzumabu, afliberceptu, ranibizumabu, triamcynolonu, implant deksametazonu).

Jednocześnie częstość operacji zaćmy i jaskry podczas pięcioletniego okresu obserwacji była podobna w obydwu ramienicach badania ( $p>0,05$ ).

U oczu z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR) z grupy leczonej implantami deksametazonu częściej występowała progresja do proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (PDR) niż u oczu z grupy otrzymującej bewacyzumab (6/31 vs 1/32,  $p<0,05$ ).



**Tabela 15. Wyniki z 5 letniej obserwacji dotyczące dalszego leczenia i powikłań w grupie badanej i kontrolnej**

Punkt końcowy	Bewacyzumab	Deksametazon	p
Brak konieczności dalszego leczenia po zakończeniu badania BVORDEX [n]	10/36	6/26	0,32
Operacja jaskry [n/liczba wszystkich oczu w grupie]	1/42 (2%)	1/46 (2%)	0,95
Operacja zaćmy [n/liczba wszystkich oczu w grupie]	23/42 (55%)	26/46 (57%)	0,86
Progresja do PDR [n/liczba oczu z NPDR na początku badania]	1/32 (%)	6/31 (%)	<0,05
Średnia liczba zabiegów (26 oczu w każdej grupie) [n±SD]	19,2±7,04	9,0±6,04	<0,05

Skróty: DEX, implant deksametazonu, NPDR, nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. non-proliferative diabetic retinopathy), SD, odchylenie standardowe; PDR, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. proliferative diabetic retinopathy); n, liczba oczu

### 7.3. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 15.02.2024 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu.

#### Food and Drug Administration (FDA)

Na odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania bewacyzumabu opublikowanych przez FDA.

#### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów innych niż w raporcie Agencji OT.4221.41.2021.

#### European Medicines Agency (EMA)

Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów innych niż w raporcie Agencji OT.4221.41.2021.

### 7.4. Aktualnie trwające badania kliniczne

Przeszukano bazę Clinical Trials w celu odnalezienia aktualnie trwających badań klinicznych leczenia DME z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych bewacyzumabu (15.02.2024 r.). Odnaleziono jedno trwające badanie kliniczne III fazy, którego szczegóły opisano w tabeli poniżej

**Tabela 16. Aktualnie trwające badanie kliniczne na podstawie clinicaltrials.gov**

Nazwa i numer badania	Interwencja	Cel badania	Data rozpoczęcia –zakończenia	Aktualny status
Clinical Study to Evaluate PRO-169 for Diabetic Macular Edema (PRO-169) NCT05217680	Bevacizumab Ranibizumab (Lucentis®)	Ocena skuteczności, wyrażonej jako poprawa ostrości wzroku u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki po roku leczenia PRO-169, w porównaniu z leczeniem produktem Lucentis® (ranibizumab).	27.05.2021- 3.08.2025	Aktywne

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Tabela 17. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	bwacyzumab
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Zakres wskazań objętych refundacją	B.70 Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H36.0)

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ leki zawierające bewacyzumab są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli w ramach programu lekowego. W poniższej tabeli wskazano produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 18. Produkty bewacyzumabu refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	453,60	480,82	480,82	bezpłatny	0
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	459,00	486,54	486,54	bezpłatny	0
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1171,80	1242,11	486,54	bezpłatny	0
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	541,46	573,94	486,54	bezpłatny	0
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	456,30	483,68	483,68	bezpłatny	0
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	297,00	314,82	314,82	bezpłatny	0

### 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywistą liczebność pacjentów, liczbę podań oraz krotność oraz wartość za okres 07.2022 – 06.2023 (pełne 12 miesięcy), zgodnie z danymi NFZ. Populację stanowią pacjenci z programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki” z rozpoznaniem (głównym lub współistniejącym) H36.0. Rzeczywisty roczny koszt leczenia 7 060 pacjentów bewacyzumabem wynosił 166 tys. zł, przy średnim rocznym koszcie substancji czynnej na poziomie 23,53 zł na pacjenta. Przyjmując założenie, iż wszyscy pacjenci stosowaliby jeden wybrany lek, roczne koszty leczenia z wykorzystaniem wyłącznie bewacyzumabu wskazują na potencjalne oszczędności dla systemu wynoszące od 8,8 mln do 29 mln zł.

Tabela 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem H36.0 w programie lekowym B.70 w podziale na stosowane substancje czynne. Analiza własna Agencji na podstawie danych NFZ.

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Liczba podań	Liczba jednostek rozliczonych (krotność)	Koszt całkowity [zł]	Koszt na pacjenta [zł]
bwacyzumab	7 060	38 450	49 097	166 149	23,53
aflibercept	██████	██████	██████	██████	██████
brolicizumab	██████	██████	██████	██████	██████
ranibizumab	256	1 232	601	747 710	2 920,74

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Liczba podań	Liczba jednostek rozliczonych (krotność)	Koszt całkowity [zł]	Koszt na pacjenta [zł]
dekstametazon	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 20. Oszacowanie kosztów inkrementalnych przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosowaliby dany lek.

Substancja czynna	Koszt całkowity przy założeniu że wszyscy pacjenci stosowali by dany lek [zł]	Koszt inkrementalny [zł] bewacyzumab vs. alternatywa
<b>bewacyzumab</b>	166 122	
aflibercept	██████	██████
brolicizumab	██████	██████
ranibizumab	20 620 424	-20 454 303
dekstametazon	██████	██████

## 9. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

PTD 2023	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1–140
PTO 2017	Michalska-Malecka K, Wilczyński M, Tesla P, Grabska-Lberek I, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego <a href="https://pto.com.pl/wytyczne?page=2">https://pto.com.pl/wytyczne?page=2</a>
AAO 2022	Diabetic Retinopathy PPP, <a href="https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp">https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp</a> [dostęp: 04.01.2022]
ADA 2022	American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2022, The Journal Of Clinical And Applied Research And Education Volume 45   Supplement 1,
EURETINA 2017	Schmidt-Erfurth et.al., Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), Ophthalmologica 2017;237:185–222, DOI: 10.1159/000458539
ICO 2017	International Council of Ophthalmology, ICO Guidelines for Diabetic Eye Care, <a href="https://icoph.org/eye-care-delivery/diabetic-eye-care/">https://icoph.org/eye-care-delivery/diabetic-eye-care/</a>

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Cornish 2021	Cornish E et al. “Five-year outcomes of eyes initially enrolled in the 2-year BEVORDEX trial of bevacizumab or dexamethasone implants for diabetic macular oedema.” The British journal of ophthalmology vol. 107,1 (2023): 79-83. Źródło: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9763198/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9763198/</a> dostęp:14.02.2024 r.
Virgili 2023	Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, Peto T, Parravano M. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD007419. Źródło: <a href="https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007419.pub7/full">https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007419.pub7/full</a> Idostęp:14.02.2024 r.

### Pozostałe publikacje

Diabetologia 2010	<a href="https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/163528,wytyczne-ico-postepowanie-wretinopatii-cukrzycowej,3">https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/163528,wytyczne-ico-postepowanie-wretinopatii-cukrzycowej,3</a> [dostęp: 01.04.2021 r.]
OT.4221.41.2021	Bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD10: H36.0), Raport nr: OT.4221.41.2021, AOTMIT 2021

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 1.03.2021 r. do 12.02.2024 r.)

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: (((Diabet*[Title/Abstract]) AND (("Macular Edema"[Mesh]) OR ((Macul*[Title/Abstract]) AND ((Edema[Title/Abstract]) OR (Oedema[Title/Abstract])))) AND (((((((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])) AND ("Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])) Filters: from 2021/3/1 - 3000/12/12	53
#26	Search: (((Diabet*[Title/Abstract]) AND (("Macular Edema"[Mesh]) OR ((Macul*[Title/Abstract]) AND ((Edema[Title/Abstract]) OR (Oedema[Title/Abstract])))) AND (((((((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])) AND ("Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab]))	329
#25	Search: (((Diabet*[Title/Abstract]) AND (("Macular Edema"[Mesh]) OR ((Macul*[Title/Abstract]) AND ((Edema[Title/Abstract]) OR (Oedema[Title/Abstract])))) AND (((((((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])) AND ((systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psycit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])) Filters: from 2021/3/1 - 3000/12/12	37
#24	Search: (((Diabet*[Title/Abstract]) AND (("Macular Edema"[Mesh]) OR ((Macul*[Title/Abstract]) AND ((Edema[Title/Abstract]) OR (Oedema[Title/Abstract])))) AND (((((((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])) AND ((systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psycit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt]))	119
#23	Search: "Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as	1,755,982

	topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	
#22	Search: (systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	911,189
#21	Search: ((Diabet*[Title/Abstract] AND (("Macular Edema"[Mesh] OR ((Macul*[Title/Abstract] AND ((Edema[Title/Abstract] OR (Oedema[Title/Abstract]))) AND (((("Bevacizumab"[Mesh] OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])))	1,017
#20	Search: (((("Bevacizumab"[Mesh] OR (Bevacizumab[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) OR (Alymsys[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Abevmy[Title/Abstract])	23,770
#19	Search: Abevmy[Title/Abstract]	2
#18	Search: Vegzelma[Title/Abstract]	1
#17	Search: Oyavas[Title/Abstract]	0
#16	Search: Oyavas[Title/Abstract] - Schema: all	0
#15	Search: Mvasi[Title/Abstract]	13
#14	Search: Alymsys[Title/Abstract]	0
#13	Search: Alymsys[Title/Abstract] - Schema: all	0
#12	Search: Avastin[Title/Abstract]	1,714
#11	Search: Bevacizumab[Title/Abstract]	21,018
#10	Search: "Bevacizumab"[Mesh]	14,620
#9	Search: (Diabet*[Title/Abstract] AND (("Macular Edema"[Mesh] OR ((Macul*[Title/Abstract] AND ((Edema[Title/Abstract] OR (Oedema[Title/Abstract])))	8,150
#8	Search: Diabet*[Title/Abstract]	806,887
#7	Search: ("Macular Edema"[Mesh] OR ((Macul*[Title/Abstract] AND ((Edema[Title/Abstract] OR (Oedema[Title/Abstract])))	18,081
#6	Search: (Macul*[Title/Abstract] AND ((Edema[Title/Abstract] OR (Oedema[Title/Abstract])))	16,771
#5	Search: (Edema[Title/Abstract] OR (Oedema[Title/Abstract]))	164,729
#4	Search: Oedema[Title/Abstract]	30,447
#3	Search: Edema[Title/Abstract]	135,358
#2	Search: Macul*[Title/Abstract]	90,998
#1	Search: "Macular Edema"[Mesh]	9,232

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 1.03.2021 r. do 12.02.2024 r.)**

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp macular edema/	22142
2	Macul*.ti,ab,kw.	122966
3	edema.ti,ab,kw.	197433

4	oedema.ti,ab,kw.	44573
5	3 or 4	240690
6	2 and 5	23752
7	1 or 6	30439
8	diabet*.ti,ab,kw.	1221445
9	7 and 8	13042
10	exp bevacizumab/	76636
11	Bevacizumab.ti,ab,kw.	38462
12	Avastin.ti,ab,kw.	2803
13	Alymsys.ti,ab,kw.	2
14	Mvasi.ti,ab,kw.	25
15	Oyavas.ti,ab,kw.	1
16	Vegzelma.ti,ab,kw.	0
17	Abevmy.ti,ab,kw.	2
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	79083
19	9 and 18	2019
20	(((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science") .ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary) .jn. or Evidence Report: Technology Assessment* .jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)) .ti,ab. and review .pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis .pt.	931510
21	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial") .pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))) .ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm") .ti,ab,kw.	1696158
22	19 and 20	178
23	19 and 21	598
24	limit 22 to dd=20210301-20240212	5
25	limit 22 to rd=20210301-20240212	67
26	24 or 25	72
27	limit 23 to dd=20210301-20240212	9
28	limit 23 to rd=20210301-20240212	140
29	27 or 28	149

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 1.03.2021 r. do 12.02.2024 r.)**

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	1583
#2	(Macul*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10555
#3	(edema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22813
#4	(oedema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22718
#5	#3 or #4	22813
#6	#2 and #5	4204
#7	#1 or #6	4204
#8	(diabet*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119844

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#7 and #8	2579
#10	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	3046
#11	(Bovacizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7639
#12	(Avastin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	933
#13	(Alymsys):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	(Mvasi):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#15	(Oyavas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	(Vegzelma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	(Abevmy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	7707
#19	#9 and #18	457
#20	#9 and #18 in Cochrane Reviews (Filters: from 2021/3/1 - 3000/12/12)	1
#21	#9 and #18 in Trials (Filters: from 2021/3/1 - 3000/12/12)	57