



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
rozszerzenia programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów
z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” o zapisy
dotyczące leczenia zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej
siatkówki bewacyzumabem
oraz
oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu
w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym**

Opracowanie nr: OT.422.1.64.2024

Data ukończenia: 24 stycznia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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 (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Biosimilar CollaborationsIreland Limited (Bialmed sp. z o.o.); Mabxience Research SL (Zentiva Polska Sp. z o.o.); Amgen Technology (Ireland) UC; STADA Arzneimittel AG; Celltrion Healthcare Hungary Kft).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Biosimilar CollaborationsIreland Limited (Bialmed sp. z o.o.); Mabxience Research SL (Zentiva Polska Sp. z o.o.); Amgen Technology (Ireland) UC; STADA Arzneimittel AG; Celltrion Healthcare Hungary Kft).

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.

¹ podstawa prawna zakreśleń 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreśleń 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AFL	aflibercept
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMD	zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (age-related macular degeneration)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity)
BEW	bewacyzumab
BRVO	Zator gałęzi żyły środkowej siatkówki
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMO	torbielowaty obrzęk plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema)
CMT	centralna grubość plamki żółtej (ang. central macular thickness)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CRVO	zator gałęzi żyły środkowej siatkówki
CST	grubość siatkówki w polu centralnym
CZN	cena zbytu netto
DME	obrzęk plamki żółtej związany z cukrzycą (ang. diabetic macular edema)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event free survival)
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
ME/MO	obrzęk plamki żółtej (ang. macular edema/oedema)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nAMD	wysiękowe zwyrodnienie plamki związanej z wiekiem
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCT	optyczna koherentna tomografia komputerowa (ang. optical coherence tomography)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAN	ranibizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. risk sharing agreements)

RVO	niedrożność żył siatkówki
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu rt.. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ((Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VA	ostrość wzroku
VALS	ostrość wzroku (VA) w skali literowej
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	7
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Problem zdrowotny	11
3.2. Liczebność populacji	14
3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
3.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
4. Rekomendacje i wytyczne	19
4.1. Wytyczne kliniczne	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
5. Alternatywne technologie medyczne	25
6. Opinie ekspertów klinicznych	27
7. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	32
7.1. Opis metodyki	32
7.2. Opis badań włączonych do przeglądu	32
7.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	33
8. Wpływ na budżet płatnika	42
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	42
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	42
8.2.1. Założenia	42
8.2.2. Dane wejściowe	43
8.3. Wyniki	46
9. Uwagi do programu lekowego	48
10. Podsumowanie	50
11. Źródła	53
12. Załączniki	54
12.1. Strategia wyszukiwania publikacji	54

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

01.01.2025
PLR2.4504.415.2024.EB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności rozszerzenia zapisów programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” o zapisy dotyczące leczenia CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) bewacyzumabem (jako kolejna część programu tj. część C) oraz oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu pozarejestracyjnym.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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

Oceniane technologie medyczne:

- Bewacyzumab

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

- „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4504.415.2024.EB (data wpływu do AOTMiT 01.01.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących rozszerzenia zapisów programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H.36.0) o zapisy dotyczące leczenia CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) bewacyzumabem (jako kolejna część programu, tj. część C) oraz oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W piśmie zlecającym wskazano prośbę o ocenę zasadności wprowadzenia przedmiotowych modyfikacji wraz z oszacowaniem populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, jak również do zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Do zlecenia dołączono proponowane zapisy nowej części programu lekowego B.70 oraz pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, w którym wskazano:

Proszę Pana Ministra o rozszerzenie Programu Leczenia Chorób Siatkówki B.70 o zapisy dotyczące leczenia CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki). Choroba nie leczona doprowadza w ciągu około 3 miesięcy nie tylko do uszkodzenia widzenia, ale również w konsekwencji do rozwoju nowotwórstwa naczyniowego w przednim odcinku oka związanego z przewlekłym niedokrwieniem siatkówki i rozwoju jaskry krwotocznej. Jaskra tego typu jest jedną z najtrudniejszych do opanowania typów jaskry wtórnej. W konsekwencji jej rozwoju może dojść do silnych bólów gałki ocznej, które zmuszają niejednokrotnie nawet do usunięcia gałki ocznej w celu opanowania dolegliwości. Z tych względów widzę potrzebę uregulowania leczenia tej jednostki chorobowej.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Obecnie program lekowy B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” obejmuje leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, nAMD (część A) oraz leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki, DME (część B).

Przedmiotowa ocena dotyczy zasadności rozszerzenia zapisów programu lekowego B.70. o kolejną część tj. część C, dotyczącą leczenia CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) bewacyzumabem.

Szczegółowe zapisy dotyczące leczenia CRVO i BRVO zawarte w projekcie programu dołączonego do zlecenia, zaproponowane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. Marka Rękasa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane wskazanie

Tytuł części	LECZENIE PACJENTÓW Z CRVO i BRVO (ICD-10: H34)
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Leczenie CRVO i BRVO</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>W programie finansuje się leczenie CRVO</p> <p>1) bewacyzumab;</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none">1) Wiek powyżej 18 r. ż2) Obrzęk plamki wtórny do CRVO i BRVO zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w programie.3) Średnia grubość środkowego podpoła siatkówki >250 um w badaniu OCT4) BCVA (0,05 – 0,8)

	<p>5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 6) Brak aktywnych włókniasto-naczyniowych traktacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 7) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii proliferacyjnej 8) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; 9) Brak neowaskularyzacji tęczówki; 10) Brak jaskry neowaskularnej; 11) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 12) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 13) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti- VEGF lub steroidoterapii takich jak: 14) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), 15) DRIL w obszarze poddołkowym, 16) makulopatia niedokrwienna.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie BRVO i CRVO iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne lub b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.4 i 1.5.</p> <p>Po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 dawek bewacyzumabu odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię.</p> <p>Lekarz prowadzący zgłasza w rejestrze SMPT pacjenta do oceny skuteczności przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki lub wyłącza pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p> <p>Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia bez zmiany leku lub wyłączeniu pacjenta z programu (I LECZENIA W PROGRAMIE RATUNKOWYM).</p> <p>Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), lub do wartości $\geq 0,8$ - zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) lub zmniejszenie grubości siatkówki do wartości $\leq 300 \mu\text{m}$. <p>Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki od zaprzestania podawania serii iniekcji początkowych leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym.</p> <p>Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki zgłasza lekarz prowadzący.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1.4. Kryteria wyłączenia</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na bewacyzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciove odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $\leq 0,05$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej 8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji bewacyzumabu w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku; 9) brak aktywności choroby lub jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia bewacyzumabem. 10) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).
<p>Dawkowanie leków</p>	<p>1. Leczenie CRVO i BRVO bewacyzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 μl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) Leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące (faza nasycenia). Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp pomiędzy dawkami po fazie nasycenia może pozostać comiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według schematu dawkowania „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”), w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. <p>W przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3 po pierwszych 5 iniekcjach bewacyzumabu odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; 4) Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia bewacyzumabem. <p>12. Wstrzymanie podawania leku</p> <p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia); 2) rozerwanie siatkówki; 3) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący); 4) brak aktywności choroby. <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>1. Leczenie CRVO i BRVO</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; 2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) fotografia dna oka; 4) angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego; 5) w przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2 i 3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu. <p>W przypadkach badań obrazowych zalecane jest w miarę możliwości stosowanie urządzeń szerokokątnych</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem bewacyzumabu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, b) OCT (optyczna koherentna tomografia), c) opcjonalnie - fotografia dna oka,

	<p>d) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Fotokoagulację siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Zator żyły środkowej siatkówki (CRVO) (ICD-10: H34.81)

Niedrożność żył siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*) jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób starszych i drugą najczęstszą chorobą naczyniową siatkówki po retinopatii cukrzycowej³. Istnieją dwa typy, sklasyfikowane zgodnie z miejscem okluzji: w centralnym RVO (CRVO, ang. *central retinal vein occlusion*) okluzja znajduje się w blaszce sitowej nerwu wzrokowego lub proksymalnie do niej, gdzie centralna żyła siatkówki wychodzi z oka⁴. CRVO dzieli się dalej na kategorie perfundowane (bez niedokrwienia) i nieperfundowane (niedokrwienne).

Źródło: AAO 2024a (Pobrano 02.01.2025 r z: https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#cite_note-:1-4)

Do etiologii CRVO przyczyniają się trzy główne czynniki:

1. Ucisk żyły przez miażdżycowo zmienioną tętnicę środkową siatkówki i/lub blaszkę sitową,
2. Zaburzenia hemodynamiki prowadzące do zastoju krwi i tworzenia się skrzepu,
3. Zwrodnienie i/lub proces zapalny toczący się wewnątrz żyły.

Uszkodzenie ściany naczynia siatkówki w wyniku miażdżycy i ucisku zmienia właściwości reologiczne sąsiedniej żyły centralnej, przyczyniając się do zastoju, zakrzepicy, a tym samym okluzji.

Źródło: MP 2014a (Pobrano 02.01.2025 r. z: <https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/show?id=100766>)

Niedrożność żyły centralnej siatkówki bez niedokrwienia stanowi około 75% wszystkich przypadków CRVO. Objawia się nagłym, jednostronnym, niewyraźnym widzeniem. U pacjentów występuje łagodna do umiarkowanej utrata ostrości wzroku, zwykle 20/200 lub większa, oraz brak lub łagodny względny aferentny defekt żrenicy (RAPD).

Fundoskopia wykazuje krętość i poszerzenie wszystkich gałęzi żyły środkowej siatkówki, krwotoki w kształcie kropek/plam i płomieni we wszystkich czterech kwadrantach, najliczniejsze na obwodzie, oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i plamki żółtej. Szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym mogą występować plamy waty. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe osłonięcie ściany naczynia siatkówki.⁵⁶

Źródło: AAO 2024a (Pobrano 02.01.2025 r. z: https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#cite_note-:1-4)

CRVO bez niedokrwienia może ustąpić bez żadnych powikłań. Najczęstszym powikłaniem CRVO jest obrzęk plamki żółtej (MO). Jednak w ok. 15% przypadkach CRVO bez niedokrwienia może przekształcić się w niedokrwienne CRVO w ciągu 4 miesięcy oraz w 30% przypadkach w ciągu 3 lat. Ostre objawy CRVO bez niedokrwienia ustępują w ciągu 6-12 miesięcy. W przypadkach, w których nie dochodzi do niedokrwienia, rokowanie jest dość dobre, a widzenie powraca do normy lub jest zbliżone u ok. 50% pacjentów.

Źródło: RCO 2022, AAO 2024a

Niedokrwienne CRVO charakteryzuje się gwałtowną niedrożnością żył, co skutkuje zmniejszoną perfuzją siatkówki, zamknięciem naczyń włosowatych i niedotlenieniem siatkówki. Pacjenci z ciężką niedrożnością żyły środkowej siatkówki zwykle mają poważną utratę wzroku, zwykle mniejszą niż 20/200; wyraźny dośrodkowy defekt żrenicy; ciężką krętość i obrzęk wszystkich gałęzi żyły środkowej siatkówki; rozległe głębokie plamy i krwotoki w kształcie płomienia obejmujące siatkówkę obwodową i biegun tylny; oraz ciężki obrzęk i przekrwienie dysku. Może to prowadzić do głębokiego przecieku naczyniowego, rubeozy tęczówki i podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Z powodu niedokrwienia plamki żółtej, rokowanie jest bardzo złe. Rubeoza tęczówki rozwija się w ok. 50% przypadków, zwykle między 2 a 4 miesiącem (jaskra 90-dniowa) i istnieje wysokie ryzyko jaskry neowaskularnej. Neowaskularyzacja siatkówki występuje w 5% przypadków.

Źródło: AAO 2024a

W celu rozpoznania CRVO należy wykonać:

³ Cugati S, Wang JJ. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data Analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 114, 520–524.

⁴ Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 114, 1243–1247.

⁵ Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90(5), 458–474.

⁶ Parodi MB, Bandello F. Retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica* 223(5), 298–305.

- Badanie oftalmoskopowe
- Angiografię fluoresceinową (AF)

Wynik AF jest najbardziej pomocny w opisie stopnia niedokrwienia (brak fluorescencji łożyska kapilarnego, przedłużony czas przechodzenia kontrastu). Margagal klasyfikuje CRVO na podstawie wskaźnika niedokrwienia, który koreluje z widoczną w AF powierzchnią niedokrwienia siatkówki. Pięćdziesięcioprocentowy wskaźnik niedokrwienia (odpowiadający powierzchni około 10 średnic tarcz nerwu II braku przepływu przez kapilary siatkówki) wskazuje na znaczne ryzyko powikłań neowaskularnych. Central Retinal Vein Occlusion Study Group (CRVOS) zaproponowała ten wskaźnik jako parametr określający niedokrwienie.

- badanie pola widzenia
- optyczną koherentną tomografię (OCT) siatkówki.

Źródło: MP 2014a (Pobrano 02.01.2025 r. z: <https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/show?id=100766>)

Zator gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (ICD-10: H34.83)

BRVO definiowane jest jako zamknięcie żyły w dowolnej gałęzi żyły środkowej siatkówki. Okluzje występujące w proksymalnej części pnia żyły środkowej siatkówki skutkują niedrożnością żyły półsiatkówkowej (HRVO, ang. *hemi retinal vein occlusion*), która jest uważana za podtyp CRVO lub BRVO.

Klasyfikacja BRVO jest zgodna z anatomiczną lokalizacją, tzn. jest określana jako główna lub plamkowa. Główne BRVO odnosi się do zamknięcia żyły siatkówki, która drenuje jeden z kwadrantów. Plamkowe BRVO odnosi się do zamknięcia żyły w obrębie plamki żółtej. BRVO najczęściej występuje w kwadrancie nadskroniowym (58,1%-66%), następnie w kwadrancie podskroniowym (29%), a najrzadziej w kwadrancie nosowym (12,9%)⁷⁸. 81% przypadków plamkowego BRVO, obejmuje górny obszar plamki, a w 19% przypadków dolny obszar plamki.

Również jak w przypadku CRVO, wyróżnia się 2 postaci BRVO – niedokrwinną i bez niedokrwienia.

Źródło: AAO 2024b (pobrano 02.01.2025 r. z: https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#cite_note-:0-3)

Do głównych ogólnoustrojowych czynników ryzyka zalicza się:

- Nadciśnienie tętnicze i cukrzyce,
- Bliskie, bezpośrednie sąsiedztwo gałęzi tętniczej i żyłnej w miejscu skrzyżowania,
- Zaawansowany wiek.

Źródło: MP 2014b

Patogeneza BRVO ma wieloczynnikowe podłoże i nie jest w pełni zdefiniowana. Możliwe mechanizmy obejmują połączenie mechanicznego ucisku, zmian zwyrodnieniowych w ścianach naczyń i/lub czynników nadkrzepliwości. Duże znaczenie w powstawaniu BRVO mogą mieć zmiany miażdżycowe (w szczególności przejście tętniczo-żylny) powodują zamknięcie żył poprzez uszkodzenie komórek śródbłonka i zakrzepicę. Inna hipoteza zakłada, że miażdżyca tętnic powoduje niewydolność tętniczek, prowadząc do BRVO.

Obserwuje się związek pomiędzy BRVO i skrzyżowaniami tętniczo-żylnymi. Występowanie grubościennych tętnicy przed cienkościenną żyłą, jak i występowanie wspólnej osłonki przydanki, przyczynia się do okluzji żył na tych skrzyżowaniach. Stwardnienie tętniczek zwiększa sztywność tętnicy i dodatkowo wspiera mechaniczną podstawę BRVO na skrzyżowaniach tętniczo-żylnych.⁹¹⁰¹¹¹² Mechaniczny ucisk żyły przez sztywną tętnicę powoduje turbuletny przepływ krwi na skrzyżowaniach tętniczo-żylnych, powodując uszkodzenie błony wewnętrznej i śródbłonka, co prowadzi do okluzji żyły.

⁷ Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993 Mar;100(3):423–428. PMID: 8460014.

⁸ Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133–141. PMID: 11190017.

⁹Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:111]. PMID: 2751472.

¹⁰ Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999;106:2054–2062. PMID: 10571337.

¹¹ Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:298–302. PMID: 2309862.

¹² Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111–131. PMID: 20417567.

Nowsze przesłanki wskazują, że żyły siatkówki wykazują zwężenie światła na skrzyżowaniu tętniczo-żylnym, a nie ucisk lub spłaszczenie światła żyły, co może wydawać się sprzeczne z mechanizmem kompresyjnym BRVO. Zwężone żyły muszą zmienić swój bieg na skrzyżowaniu tętniczo-żylnym, powodując krętość żył, która rozciąga się poza zewnętrzną linię błony granicznej w OCT (optyczna koherentna tomografia, ang. *Optical Coherence Tomography*). Zmiana przebiegu żyły skutkuje turbulentnym przepływem krwi, który powoduje przewlekłe uszkodzenie komórek śródbłonna żylnego, prowadząc do proliferacji komórek śródbłonna i modelowania ściany żyły. Dysfunkcja komórek śródbłonna wraz ze zwężeniem światła żyły przyczynia się do BRVO¹³.

Źródło: AAO 2024b

W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać badanie:

- Oftalmoskopowe,
- angiografii fluoresceinowej,
- pola widzenia,
- optyczną koherentną tomografię (OCT) siatkówki.

Źródło: MP 2014b

Epidemiologia

Szacuje się, że na całym świecie 28 mln ludzi cierpi na RVO, a częstość występowania wynosi 1,63%. W Europie uważa się, że 0,7% osób w wieku 55 lat i starszych ma RVO. Dane z USA wskazują, że w 2008 r. częstość występowania nowych przypadków CRVO wynosiło 500 na 100 000 mieszkańców, a w przypadku BRVO 1 800 na 100 000 mieszkańców. Dane australijskie sugerują, że częstość występowania RVO wynosi 0,7% u osób w wieku poniżej 60 lat; 1,2% u osób w wieku 60-69 lat; 2,1% u osób w wieku 70-79 lat i wzrasta do 4,6% u osób w wieku 80 lat i starszych. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania obu schorzeń.

Źródło: RCO 2022

Częstość występowania CRVO w badaniach populacyjnych waha się od 2 do 8 przypadków/1000 osób/rok i wzrasta wraz z wiekiem. CRVO może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej dotyczy populacji pomiędzy 60.-70. rokiem życia. Około 10% chorych ma <50 lat. W 5-11% przypadków CRVO w oku towarzyszącym rozpoznaje się w ciągu 5 lat od wystąpienia pierwszego incydentu choroby.

Źródło: MP 2014a

BRVO rozpoznaje się trzy razy częściej niż CRVO. Jak wskazują wyniki badań populacyjnych, częstość występowania BRVO wynosi 0,6%–1,6%, obserwuje się tendencję do zwiększania się częstości występowania BRVO oraz CRVO wraz z wiekiem. W 90% choroba występuje jednostronnie, najczęściej w 7. dekadzie życia; tylko 5% pacjentów ma <45 lat. Podział BRVO można przeprowadzić na podstawie lokalizacji i rozległości zajętego obszaru siatkówki. Typ główny dotyczy jednej z głównych gałęzi żylnych w pobliżu tarczy nerwu II, a typ plamkowy obejmuje jedną z niewielkich żył w okolicy plamkowej.

Źródło: MP 2014b

Większość pacjentów cierpi na tę chorobę jednostronnie, mniej niż 10% przypadków CRVO jest obustronne (zakres 0,4% - 43%). Pojawienie się CRVO w drugim oku w okresie 1 roku od diagnozy występuje w 5% przypadkach. W przypadku BRVO, 5%-6% pacjentów ma rozpoznanie w obu oczach w momencie diagnozowania, a w 10% przypadkach wykazuje się obustronne wystąpienie z czasem. Upośledzenie wzroku występuje częściej w przypadkach CRVO niż BRVO. Obrzęk plamki żółtej stanowi główną przyczynę upośledzenia wzroku. Szacuje się, że około 11 600 pacjentów z BRVO i 5 700 z CRVO cierpi z powodu upośledzenia wzroku spowodowanego MO (obrzęk plamki żółtej, ang. *macular oedema*) każdego roku w Anglii i Walii, bazując na danych dotyczących zachorowalności na BRVO wynoszących 0,12% oraz 0,03% w przypadku CRVO u osób w wieku 45 lat i starszych. W 85% przypadkach BRVO i 75% CRVO rozwija się MO w ciągu 2 miesięcy od diagnozy, podczas gdy u 50% przypadków pacjentów z BRVO i 100% CRVO odnotowywane jest upośledzenie wzroku z powodu MO.

Źródło: RCO 2022

¹³ Kumagai K, et al. Three-Dimensional Optical Coherence Tomography Evaluation of Vascular Changes at Arteriovenous Crossings. *Retina* 2014; 55: 1867-1875. PMID: 24576872.

3.2. Liczebność populacji

Opinie eksperckie

W toku prac wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie, od: Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Marka Rękaśa oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. n. med. Macieja Gawęckiego.

W otrzymanych opiniach eksperckich liczba pacjentów z CRVO i BRVO spełniająca kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi odpowiednio 4 500 pacjentów w opinii prof. Rękaśa oraz 26 000 w opinii prof. Gawęckiego.

Szczegółowe dane wskazane przez ekspertów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękaś Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki			dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki		
	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których BEW byłby stosowany po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Pacjenci z BRVO	<i>Częstość występowania zakrzepu żyły środkowej siatkówki wg badań populacyjnych wynosi prawie 0,1% Wskaźnik zachorowalności u osób po 65. roku życia wynosi 2,9% 90% chorych na RVO to osoby powyżej 50. roku życia. Zbiorcza analiza wykazała, że częstość występowania BRVO 4,42/1000</i>	<i>około 1 500 pacj.</i>	<i>25%</i>	<i>Ok. 195 000</i>	<i>30 000</i>	<i>20 000</i>
Pacjenci CRVO	<i>Zbiorcza analiza wykazała, że częstość występowania CRVO 0,8/1000 osób</i>	<i>Około 500 pacj.</i>	<i>25%</i>	<i>Ok. 40 000</i>	<i>10 000</i>	<i>6 000</i>
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia BEW zgodnie z proponowanymi zapisami PL B.70*						
BRVO	<i>3 000</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>20 000</i>
CRVO	<i>1 500</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>6 000</i>

*dorośli pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO i BRVO zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w programie; średnia grubość środkowego podpoła siatkówki >250 um w badaniu OCT; BCVA (0,05 – 0,8); brak aktywnych włóknistonaczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii proliferacyjnej; Brak krwotoku do ciała szklстого wymagającego leczenia operacyjnego; nrak neowaskularyzacji tęczówki; brak jaskry neowaskularnej; uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF lub steroidoterapii takich jak: rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), DRIL w obszarze poddołkowym, makulopatia niedokrwienna (szczegółowe zapisy zawierają się w dołączonym projekcie programu lekowego).

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: H34 (zamknięcie naczyń siatkówki) wyniosła 6 130 w 2018 r., 6 242 w 2019 r., 5 031 w 2020 r., 5 441 w 2021 r., 5 689 w 2022 roku oraz 6 372 w 2023 r. Natomiast dla podkodów H34.8 Inne postaci zamknięcia naczyń siatkówki obejmującym zamknięcie żyły siatkówki, liczba pacjentów wyniosła 7 w 2018 r., 9 w 2019 r., 25 w 2020 r., 27 w 2021 r., 29 2022 roku oraz 29 w 2023 r. W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczebność populacji (unikalne numery id) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: H34 oraz H34.8 (źródło: baza SWIAD)

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące wg ICD-10*	2014	2015	2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
H34	5 573	6 019	6 079	6 249	6 249	6 130	6 242	5 031	5 441	5 689	6 372
H34.8	1	5	5	1	1	7	9	25	27	29	29

*H34 - Zamknięcie naczyń siatkówki; H34.8 - Inne postaci zamknięcia naczyń siatkówki

3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna 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). Niemniej jednak, żadne z zarejestrowanych wskazań, nie odnosi się do leczenia jednostek chorobowych oczu.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4. Charakterystyka ocenianej technologii medycznej

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01XC07; inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Bewacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie CRVO i BRVO
Zarejestrowane wskazania refundowanych produktów leczniczych zawierających bewacyzumab: Alymsys, Avastin, Mvasi, Oyavas, Vegzelma, Abevmy	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel 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). 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. 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. 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). Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. • 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. 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 związki 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. Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki 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. 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.
Droga podania w ocenianym wskazaniu	Iniekcja do ciała szklistego (podanie doszkliskowe)

Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.
--	---

Źródła: ChPL Mvasi, ChPL Alymsys, ChPL Oyavas, ChPL Vegzelma, ChPL Abevmy

*Wskazanie rejestracyjne wszystkich pięciu refundowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających bewacyzumab są tożsame.

3.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające bewacyzumab nie były wcześniej poddawane ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu, tj. w leczeniu zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki.

W zakresie wskazań okulistycznych, produkty lecznicze zawierające bewacyzumab były wcześniej oceniane w Agencji we wskazaniu pozarejestacyjnym, cukrzycowy obrzęk płamki żółtej (DME), uzyskując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości.

Przedmiotem oceny Agencji była również zasadność kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa (ICD-9 14.76)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, która jest podstawowym sposobem podawania leków (w tym bewacyzumabu) w niektórych chorobach narządu wzroku np. RVO neowaskularne, AMD lub DME. Zarówno stanowisko Rady i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Przy czym, w stanowisku Rady zawarto warunek realizacji tej procedury w jednostkach o właściwym wyposażeniu zabiegowym i diagnostycznym.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
2024 BIP AOTMiT: 33/2024	Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2024 z dnia 4 marca 2024 roku 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 płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0). <i>Rada Przejrzystości uważa <u>za zasadną kontynuację</u> refundacji leków zawierających substancję czynną bewacyzumab we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0).</i>	Pozytywna
2021 BIP AOTMiT: 55/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku 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 płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0) <i>Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne</u> 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 płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0).</i>	Pozytywna
Pozostałe		
2022 BIP AOTMiT: 52/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2022 z dnia 9 maja 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa (ICD-9 14.76)” jako świadczenia gwarantowanego Rada Przejrzystości uznaje <u>za zasadne</u> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa (ICD-9 14.76)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, pod warunkiem realizacji tej procedury w jednostkach spełniających wymagania określone w stanowisku Rady Główne argumenty decyzji: Należy podkreślić, iż pomimo dostępności innych technologii medycznych, farmakoterapia z zastosowaniem iniekcji doszkliskowej stanowi terapię z wyboru w leczeniu wielu z ww. schorzeń (np. neowaskularne AMD, DME, RVO). Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych alternatywną technologią dla iniekcji doszkliskowej przeprowadzonej w gabinecie zabiegowym jest procedura wykonywana w warunkach szpitalnych w Sali operacyjnej, co jednak jest w świetle aktualnej wiedzy medycznej procedurą droższą i niekonieczną, a poprawnie wykonana iniekcja doszkliskowa obciążona jest stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Umożliwienie wykonywania iniekcji doszkliskowych w ramach AOS będzie się wiązało z migracją pacjentów z leczenia szpitalnego do AOS. W związku z powyższym, szersze wprowadzenie rozpatrywanej technologii wiąże się z koniecznością zmian organizacyjnych w sposobie udzielania świadczeń zdrowotnych związanych z podawaniem leku doszkliskowo.	Pozytywna warunkowa

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
	<p>Uwagi Rady:</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów oraz wytycznych, jednostki realizujące ww. procedurę powinny być wyposażone w: stół operacyjny lub fotel zabiegowy, lampę operacyjną, stolik zabiegowy. Jednocześnie kwalifikowanie i monitorowanie terapii podawanych do ciała szklistego wymaga badań wykonywanych przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz funduskamery do wykonania zdjęcia dna oka, w wielu przypadkach także angiografii optycznej koherentnej tomografii (OCTA). Ponadto OCT, OCTA, funduskamera z opcją AF powinny być dostępne w AOS realizujących tę procedurę. W związku z tym, jak również cytowanymi wytycznymi, nie należy rozszerzać katalogu wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną koniecznego do realizacji procedury oraz dostępności innych badań lub procedur medycznych, w tym wymienionych w KŚOZ. Wycena świadczenia w AOS powinna być zsymetryzowana z wyceną realizacji tego świadczenia w trybie hospitalizacji jednego dnia.</p>	
	<p>Rekomendacja nr 40/2022 z dnia 10 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: iniekcja doszkliskowa jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: iniekcja doszkliskowa jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p><i>Iniekcja doszkliskowa (ICD-9 14.76) jest procedurą medyczną będącą podstawowym sposobem podawania leków w niektórych chorobach narządu wzroku. Obecnie podawanie leku do komory ciała szklistego oka jest finansowane ze środków publicznych w dwóch programach lekowych oraz w leczeniu szpitalnym (LSZ). W wykazie świadczeń gwarantowanych brak jest adekwatnej procedury medycznej (wg ICD-9) umożliwiającej podanie leków doszkliskowo, finansowanej ze środków publicznych. Prócz konsekwencji zdrowotnych, efektem wprowadzenia do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) przedmiotowej procedury będzie również możliwość uwzględnienia jej w dokumentacji medycznej i w sprawozdawczości. Przewiduje się zwiększenie dostępności do iniekcji doszkliskowych (IVI) w trybie ambulatoryjnym, wszystkim uprawnionym, którzy mają wskazania medyczne. Prawdopodobnie będzie miało to wpływ na objęcie opieką ambulatoryjną pacjentów, u których dotychczas podawanie leków doszkliskowo realizowane jest w LSZ. Nastąpiłoby wówczas przeniesienie części wydatków płatnika publicznego ponoszonych w LSZ na rzecz AOS. W ocenie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, która skupiała się wokół bezpieczeństwa wykonania IVI w AOS w porównaniu z zabiegiem wykonywanym w warunkach sali operacyjnej w LSZ. Ogólna częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej nie była istotnie statystycznie różna. Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść wykonywania procedury w warunkach AOS odnotowano dla wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej z późniejszym dodatnim wynikiem posiewu. Częstość występowania objętych monitorowaniem zdarzeń niepożądanych w żadnym z odnalezionych badań była zbliżona dla obu miejsc wykonywania zabiegu i nie przekraczała 0,04%.</i></p> <p>(...) Prezes Agencji, przychylając się do propozycji wyrażonej w stanowisku Rady Przejrzystości, uznaje, że IVI w AOS i analogiczna procedura realizowana w LSZ w trybie leczenia jednego dnia powinny otrzymać zbliżoną wycenę. Koszt IVI realizowanej w LSZ w trybie hospitalizacji i hospitalizacji planowej nie powinien znacząco odbiegać od kosztu ustalanego dla trybu leczenia jednego dnia i dla AOS. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że realizacja IVI jako świadczenia gwarantowanego w AOS przy założonej wycenie na poziomie 378 PLN wiązałyby się z obciążeniem od 1,6 mln PLN w scenariuszu minimalnym populacji (1 410 osób/rok) do 30,7 mln PLN w scenariuszu maksymalnym (27 000 osób/rok). Pod uwagę wzięto także wytyczne kliniczne dotyczące IVI. Procedura jest wymieniana w kontekście leczenia m.in. zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, cukrzycowego obrzęku plamki, niedrożności żył siatkówki, zapalen wnętrza gałki ocznej, retinopatii cukrzycowej czy krótkowzroczności patologicznej. Jako personel wykonujący zabiegi wskaziwani są lekarze okuliści, a w niektórych krajach także odpowiednio przeszkoleni pracownicy opieki zdrowotnej, jak pielęgniarki czy optometryści. Jako miejsce wykonywania procedury wymienia się zarówno salę zabiegową, jak i salę operacyjną. Szczególną uwagę zwraca się na potrzebę przestrzegania zasad aseptyki, w tym dokładnego mycia rąk, stosowania sterylnych rękawiczek, fartucha i maseczki chirurgicznej. (...)</p>	<p>Pozytywna</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. brak jest preparatów anty-VEGF oraz innych leków (np. preparatów sterydowych) refundowanych w leczeniu pacjentów z obrzękiem plamki wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki.

Aktualnie, w ramach programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” obejmującego leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (nAMD) oraz z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), finansowane ze środków publicznych jest doszkliskowe podanie ranibizumabu, afliberceptu, brolicyzumu, bewacyzumabu (inhibitory VEGF), farycymabu (inhibitor Ang-2 i VEGF) oraz deksametazonu (w postaci implantu). Przy czym, bewacyzumab oraz deksametazon podlegają finansowaniu wyłącznie u pacjentów z DME, natomiast refundacja pozostałych leków obejmuje leczenie DME i nAMD.

Zestawienie produktów finansowanych w programie B. 70 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Produkty zawierające bewacyzumab obecnie refundowane w programie B.70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Zakres wskazań refundacyjnych
Bewacyzumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	Program lekowy: B.70; Chemioterapia: C.82.a.; C.82.b.; C.82.c.; C.82.d
	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	Program lekowy: B.70; Chemioterapia: C.82.a.; C.82.b.; C.82.c.; C.82.d
	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	Program lekowy: B.70; Chemioterapia: C.82.a.; C.82.b.; C.82.c.
	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	Program lekowy: B.70; Chemioterapia: C.82.a.; C.82.b.; C.82.c.; C.82.d
	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	Program lekowy: B.70; Chemioterapia: C.82.a.; C.82.b.; C.82.c.; C.82.d
Afliberceptum	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 114,3 mg/ml	1 fiol.a 0,263 ml	04057598023047	Program lekowy: B.70
	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	
Brolucizumabum	Beovu, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml	1 amp.-strzyk. 0,165 ml	07613421034993	Program lekowy: B.70
Dexamethasonum	Ozurdex, implant doszklistkowy, 700 µg	1 implant doszklistkowy z aplikatorem	05909990796663	Program lekowy: B.70
Farycymab	Vabysmo, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml	1 fiol. 0,24 ml + 1 igła	07613326050708	Program lekowy: B.70
Ranibizumab	Ranivisio, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. 0,23 ml	04260764190058	Program lekowy: B.70
	Ximluci, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 0,23 ml + igła z filtrem	05909991497316	

*finansowanie wyłącznie w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Dodatkowo podanie preparatów anty-VEGF realizowane jest w ramach procedury ICD-9: 99.293 *Wstrzyknięcie rekombinowanych białek*, ujętej w charakterystyce grupy JGP B84 *Małe zabiegi witreoretinalne*, przy czym nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszklistkowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego.

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, Prof. Marek Rękas wskazuje, że *leczenie BRVO i CRVO w Polsce finansowane jest w ramach hospitalizacji w JGP B84 (leki anty-VEGF) oraz w przypadku konieczności zmiany leków związanej z brakiem skuteczności na steroid możliwa jest terapia Ozurdexem w ramach RDTL.*

4. Rekomendacje i wytyczne

4.1. Wytyczne kliniczne

W dniu 08.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie informacji dotyczących wytycznych klinicznych w zakresie leczenia CRVO i BRVO przy użyciu bewacyzumabu.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://pto.com.pl>),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>),
- The European Society of Retina Specialists (<https://www.euretina.org>),
- The Royal College of Ophthalmologists (<https://www.rcophth.ac.uk>),
- American Academy of Ophthalmology (<https://www.aao.org/>),
- Baza tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Odnaleziono cztery opracowania rekomendacji klinicznych, w tym jeden konsensus ekspercki (RCO 2022, EURETINA 2019, AAO 2019, CEC 2015) odnoszących się do leczenia CRVO i BRVO przy użyciu anti-VEGF (w tym bewacyzumabu).

Wytyczne wykazują, że standardem terapeutycznym w przypadku obrzęku płamki wtórnego do CRVO i BRVO są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF (tj. afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu) lub implantu deksametazonu (RCO 2022).

Wytyczne EURETINA 2019 oraz AAO 2019 wskazują na skuteczność leków anti-VEGF w przypadku obrzęku płamki wynikającej z RVO, bez potwierdzenia przewagi pomiędzy konkretnymi lekami anti-VEGF, równocześnie podkreślając konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta.

W konsensusie eksperckim CEC 2015 wskazano, aby terapia doszkliskowa anti-VEGF była rozważana jako terapia pierwszego rzutu w przypadkach obrzęku płamki związanej z CRVO i BRVO.

Szczegółowy zestawienie wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych

Organizacja, (kraj/region)	rok	Opis zaleceń klinicznych
RCO 2022 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali konflikt interesów Źródło finansowania: Brak informacji		Postępowanie okulistyczne w przypadku CRVO <ul style="list-style-type: none">• Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab) lub implantu deksametazonu są zalecanym sposobem leczenia MO (obrzęku płamki żółtej, ang. macular oedema) wtórnego do CRVO, w oparciu o wspólną decyzję kliniczną z pacjentem (biorąc pod uwagę częstotliwość leczenia, ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i powstania zaćmy).• Nieco ponad 1/3 pacjentów będzie wymagać tylko trzech wstrzyknięć anti-VEGF, aby osiągnąć maksymalną VA (ostrość widzenia, ang. visual acuity), podczas gdy kolejna 1/3 pacjentów będzie wymagać sześciu kolejnych wstrzyknięć anti-VEGF. Zaleca się rozpoczęcie leczenia zgodnie z zaleceniami dawkowania, czyli comiesięczne leczenie anti-VEGF do momentu osiągnięcia maksymalnej stabilnej VA.• W schemacie PRN (w razie potrzeby, <i>łac. Pro re nata</i>) zaleca się monitorowanie tych pacjentów w odstępach 4-8 tygodniowych i odpowiednie leczenie w celu uzyskania optymalnych wyników wizualnych.• Opóźnienie w rozpoczęciu leczenia do 6 miesięcy skutkowało mniejszymi korzyściami wizualnymi w porównaniu z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia. Dlatego konieczne jest, aby pacjenci byli leczeni natychmiast po ustaleniu diagnozy, chyba że lekarz prowadzący i/lub pacjent zdecydują się na odroczenie leczenia• W przypadku pacjentów, u których VA wynosi $<6/96$ oraz, u których nie nastąpiła poprawa wzroku (względem tablicy Snella lub grubości centralnego podpoła OCT) po 3 iniekcjach doszkliskowych, podanych w miesięcznych odstępach, należy dokładnie rozważyć dalszą terapię. Leczenie nie jest zalecane, jeśli po 6 iniekcjach doszkliskowych nie nastąpi odpowiedź. W celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia w tej grupie pacjentów, należy wziąć pod uwagę wiele czynników, takich jak stopień niedokrwienia płamki, uszkodzenia strukturalne w dołku i inne czynniki zakłócające.

Organizacja, (kraj/region)	rok	Opis zaleceń klinicznych
		<ul style="list-style-type: none">• W przypadku pacjentów leczonych deksametazonem podawanym do ciała szklanego należy wziąć pod uwagę monitorowanie i ewentualne leczenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ryzyko rozwoju zaćmy.• Nie ma również dowodów sugerujących jakiegokolwiek korzyści z połączenia laseroterapii siatkówki lub panfotokoagulacji siatkówki i doszkliskowego anti-VEGF lub steroidów w przypadku MO wtórnego do CRVO. <p>Postępowanie okulistyczne w przypadku obrzęku plamki w niedokrwiennym CRVO</p> <ul style="list-style-type: none">• Oczy z >10DA, bez perfuzji tylnego bieguna nie powinny być wykluczone z leczenia doszkliskowego.• W przypadku oczu, w których widzenie wynosi 6/96 lub gorzej (oczy, które zostały wykluczone z badań klinicznych), należy rozważyć zastosowanie anti-VEGF, nawet jeśli występuje znaczne MO, ponieważ widzenie nadal może ulec poprawie. Jednakże, jeśli obrzęk ustąpi bez poprawy ostrości wzroku po próbie zastosowania anti-VEGF w oczach z niedokrwiennym CRVO• Zaleca się 1-2 miesięczną obserwację pod kątem neowaskularyzacji w pierwszym roku po zaprzestaniu leczenia terapią anti-VEGF w oczach z niedokrwiennym CRVO• Po zastosowaniu implantu deksametazonu identyfikacja neowaskularyzacji tęczówki przy najwcześniejszej okazji ma kluczowe znaczenia dla jej leczenia. <p>Postępowanie okulistyczne w przypadku niedokrwiennego CRVO i neowaskularyzacji przedniego odcinka oka</p> <ul style="list-style-type: none">• W przypadku niedokrwiennego CRVO należy prowadzić comiesięczne monitorowanie pod kątem nowych naczyń tęczówki i/lub kąta przesączenia, chyba że występują szczególne czynniki ryzyka.• Anti-VEGF mogą być stosowane jako adjuwanty do panfotokoagulacji siatkówki u pacjentów z neowaskularyzacją przedniego odcinka oka wtórną do niedokrwienną postacią CRVO.• Terapię anti-VEGF należy rozpocząć przy najwcześniejszych oznakach pojawienia się nowych naczyń w tęczówce lub kącie przesączenia, a następnie przeprowadzić panfotokoagulację siatkówki tego samego dnia (przed terapią anti-VEGF) lub w ciągu 1-2 tygodni. <p>Postępowanie okulistyczne w przypadku BRVO</p> <ul style="list-style-type: none">• Licencjonowany implant anti-VEGF lub deksametazon są zalecane w leczeniu MO wynikającego z BRVO, w oparciu o wspólną decyzję kliniczną z pacjentem, biorąc pod uwagę częstotliwość leczenia, ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i powstania zaćmy.• Jeśli rozważana jest fotokoagulacja laserowa, powinna być ona wykonywana w tych oczach, w których MO jest wtórne do BRVO trwającym co najmniej 3 miesiące, z ostrością wzroku 6/12 lub gorszą i bez istotnego krwotoku do plamki oraz z angiogramem fluoresceinowym wykazującym perfuzję naczyń włosowatych przy braku krwi obejmującej dołek. W praktyce klinicznej, tylko mniejszość pacjentów kwalifikuje się do tego schematu leczenia.• Leczenie neowaskularyzacji:<ul style="list-style-type: none">-Neowaskularyzacja tarczy lub siatkówki jest wskazaniem do fotokoagulacji siatkówki z niedokrwieniem (fotokoagulacja sektorowa), chociaż dostępne dowody sugerują, że czekanie do wystąpienia krwotoku do ciała szklanego przed zabiegiem laserowym nie wpływa negatywnie na rokowanie wzrokowe-Wizyty kontrolne w odstępach 3-4 miesięcznych są zalecane u pacjentów z niedokrwieniem siatkówki w 1 lub więcej kwadrantach- Po wystąpieniu neowaskularyzacji siatkówki lub tarczy nerwu wzrokowego należy zastosować sektorową fotokoagulację laserową-Angiografia fluoresceinowa nie jest zwykle konieczna przed zabiegiem laserowym, ponieważ obszar niedokrwienia jest widoczny klinicznie.• Fotokoagulacja neowaskularyzacji siatkówki w BRVO jest stosowana w sektorze zamknięcia naczyń włosowatych siatkówki. Należy zastosować odpowiednią liczbę plamek laserowych przy użyciu lasera jednopunktowego lub wielopunktowego w dotkniętym sektorze, w odległości 1 strzału z wystarczającą energią, aby utworzyć łagodne szaro-białe przebarwienie siatkówki. Kwadrant zwykle wymaga co najmniej 500 strzałów o średnicy 500 µm.
		<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Organizacja, (kraj/region)	rok	Opis zaleceń klinicznych
<p>EURETINA 2019 (Europejskie)</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Niektórzy zadeklarowali interesów</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Brak informacji</p>		<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku obrzęku plamki wynikającym z RVO</p> <p>Terapia lekami anti-VEGF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab <p>Kilka randomizowanych badań dowiodło skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu w obrzęku plamki wtórnej do RVO. Zindywidualizowany schemat dawkowania 0,5 mg ranibizumabu, oparty na kryteriach stabilizacji VA, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL, zapewnia anatomiczną i funkcjonalną poprawę zarówno w BRVO, jak i CRVO z wyraźną wyższą końcową VA uzyskaną w BRVO. Co więcej, dane dotyczące pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby sugerują konieczność szybkiego leczenia doszkliskowego, czego dowodzą również gorsze wyniki u pacjentów po pierwszej terapii laserem. Kolejne comiesięczne iniekcje muszą być kontynuowane aż do osiągnięcia stabilności VA. Dane długoterminowe potwierdzają miesięczny okres obserwacji przez co najmniej 1 rok, z późniejszym przedłużeniem w przypadku funkcjonalnej i/lub anatomicznej stabilności, zmniejszając obciążenie związane z leczeniem przy jednoczesnym utrzymywaniu stabilności funkcjonalnej. W rzeczywistości udowodniono, że chociaż comiesięczne wstrzyknięcia ranibizumabu hamują działanie VEGF u większości pacjentów to nie eliminują one produkcji VEGF, na co wskazuje zmniejszenie korzyści wizualnych i anatomicznych w punktach przerwania iniekcji. Przypadki późnych nawrotów w badaniu RETAIN potwierdziły znaczenie długoterminowej obserwacji, szczególnie u pacjentów z CRVO. Obserwacja w pierwszym roku ma istotne znaczenia dla umożliwienia zindywidualizowanego leczenia pacjentów gorzej reagujących na leczenie oraz u pacjentów podatnych na utrzymywanie i nawrót obrzęku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aflibercept <p>Doszkliskowy aflibercept okazał się skuteczny w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do RVO. Wczesne leczenie jest ważne dla uzyskania optymalnych wyników. Po ustalonych początkowych comiesięcznych wstrzyknięciach można w dużej mierze otrzymać poprawę widzenia, w tym schematach z wydłużonymi przerwami między zabiegami. Schemat PRN w badaniach COPERNICUS i GALILEO wykazał trwałą skuteczność po 1 roku u pacjentów z CRVO. W badaniu VIBRANT wykazano, że przejście na leczenie co dwa miesiące u pacjentów z BRVO, że zachowuje ono wyniki wizualne, zmniejszając obciążenie związane z leczeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab <p>Bewacyzumab okazał się skutecznie zmniejszać grubość plamki w badaniach typu non-inferiority i poprawiał VA u pacjentów z obrzękiem plamki spowodowanym RVO, stosując zarówno schematy miesięczne, jak i PRN (w razie potrzeby, łac. Pro re nata). Uzyskano bardzo wysoki wzrost liczby widzianych liter ETDRS po pierwszej iniekcji w porównaniu z AMD (zwyrodnienie plamki żółtej związanej z wiekiem, ang. age-related macular degeneration) i DME (obrzęk plamki żółtej związanej z cukrzycą, ang. diabetic macular edema). Brak przewagi bewacyzumabu nad ranibizumabem w CRVO stwierdzono w badaniu SCORE2 z miesięcznym pomimo mniejszej redukcji CRT (grubość centralnej siatkówki, ang. central retinal thickness) w grupie bewacyzumabu niż w grupie ranibizumabu; dłuższa obserwacja z ewentualnym przejściem na PRN może potwierdzić ten wynik. Duży zakres wyników BCVA u pacjentów z BRVO w badaniu MARVEL nie osiągnął granicy non-inferiority, ale schemat leczenia był inny niż w badaniu SCORE2, a populacja była mniejsza. Schemat PRN z oceną co dwa miesiące po pierwszych 6 miesiącach badania MARVEL mógł zmniejszać obciążenie leczeniem, ale ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów i krótką obserwację, konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych danych. Analiza post-hoc badania SCORE2 potwierdziła wcześniejsze dane uzyskane z innymi lekami anti-VEGF, wykazując lepsze wyniki wizualne w przypadku obrzęku plamki o krótszym czasie trwania, młodszych pacjentów i niższej BCVA na początku badania, bez statystycznej istotnej różnicy między grupami leczonymi różnymi lekami. Potwierdza to konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. (...)</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>AAO PPP 2019 (Stany Zjednoczone)</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Niektórzy zadeklarowali interesów</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Hoskins Center's</p>		<p>Zastosowanie terapeutyczne leków anti-VEGF w przypadku obrzęku plamki wynikającym z RVO (...). Obecnie istnieją trzy leki anti-VEGF, które są powszechnie stosowane w tych przypadkach: bewacyzumab poza wskazaniami rejestracyjnymi, ranibizumab zatwierdzony przez FDA i aflibercept. (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne BRAVO wykazało skuteczność comiesięcznego, podawanego doszkliskowo ranibizumabu 0,3 lub 0,5 mg w porównaniu z pozorowanym wstrzyknięciem w 397 oczach, przy 6 miesięcznym czasie obserwacji. W tym badaniu comiesięczne iniekcje doszkliskowe ranibizumabu spowodowały przyrost od 16 (0,3 mg) do 18 liter (0,5 mg) w porównaniu z przyrostem o 7,3 litery w grupie pozorowanej w 6 miesięcy; 55% (0,3 mg) do 61% (0,5 mg) oczu leczonych ranibizumabem zyskało co najmniej 15 liter od wartości wyjściowej w porównaniu z 29% w grupie pozorowanej. Po 6 miesiącach wszystkie oczy kwalifikowały się do wstrzyknięcia ranibizumabu w dawce 0,5 mg zgodnie z wymaganiami do 12. miesiąca. Oczy zrandomizowane do początkowego wstrzyknięcia pozorowanego, a następnie kwalifikujące się do podania ranibizumabu w dawce 0,5 mg po 6 miesiącach wykazały poprawę widzenia, ale nie osiągnęły poziomu przyrostu widzenia w porównaniu z oczami, które początkowo randomizowano do otrzymania ranibizumabu – co pokazuje, że opóźnienie leczenia może być szkodliwe. Korzyści z ranibizumabu obserwowane po 6 miesiącach były ogólnie utrzymywane do 12. miesiąca. Badanie HORIZON obejmowało wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu BRAVO i wzięli udział w otwartym wieloośrodkowym badaniu rozszerzonym. Pacjenci byli obserwowani kwartalnie przez 12 miesięcy z powtarzanymi wstrzyknięciami 0,5 mg ranibizumabu, stosowanymi według uznania badacza. Około połowa oczu w badaniu HORIZON osiągnęła ustąpienie obrzęku, a u 80% pacjentów odnotowano lepszą ostrość wzroku lub równą 20/40. Jednak około połowa oczu włączonych do badania HORIZON została poddana fotokoagulacji laserowej siatkówki w pewnym momencie trwania badania. W badaniach

Organizacja, (kraj/region)	rok Opis zaleceń klinicznych
	<p>tych stosowano ranibizumab, podczas gdy w innych mniejszych badaniach poziomu II wykazano skuteczność bewacyzumabu w leczeniu obrzęku płamki związanej z BRVO. W randomizowanym badaniu III fazy VIBRANT, wykazano skuteczność afliberceptu w porównaniu z laserowym leczeniem obrzęku płamki związanej z BRVO. Dwa przeglądy systematyczne w latach 2013 r. i 2016 r. potwierdziły skuteczność wstrzyknięć anti-VEGF w leczeniu obrzęku płamki związanej z RVO przy minimalnych działaniach niepożądanych [I++, dobra jakość, silna rekomendacja]</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólnie zaleca się stosowanie miejscowego powidonu jodowanego przed wszystkimi iniekcjami doszkliskowymi, podczas gdy stosowanie rutynowych kropli antybiotykowych do oczu nie jest zalecane. Działania niepożądane iniekcji doszkliskowych są rzadkie i obejmują rzadkie zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćmę, odwarstwienie siatkówki i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Istnieje ryzyko zdarzeń ogólnoustrojowych związanych z leczeniem anti-VEGF; jednak metaanaliza nie wykazała dowodów na zwiększoną liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem anti-VEGF. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest szczególnie częste w przypadku kortykosteroidów do ciała szklistego i implantów kortykosteroidowych. Podsumowując, ze względu na korzystny profil ryzyka do korzyści, leki anti-VEGF są preferowaną terapią początkową w leczeniu obrzęku płamki związanej z BRVO. W przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi należy rozważyć leczenie kortykosteroidami i/lub terapię laserem. Kilka badań RCT wykazało również skuteczność leków anti-VEGF w leczeniu obrzęku płamki związanej z CRVO. Badanie CRUISE wykazało podwojenie liczby odczytanych liter po podaniu doszkliskowego ranibizumabu w porównaniu z wstrzyknięciem pozorowanymi i zmniejszenie obrzęku płamki w obrazowaniu OCT. W badaniu COPERNICUS porównywano aflibercept z wstrzyknięciami pozorowanymi; w 56% leczonych oczu wystąpił 15-literowy przyrost w porównaniu z 12% w oczach pozorowanych. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu GALILEO. Doszkliskowe wstrzyknięcia bewacyzumabu porównano z wstrzyknięciami pozorowanymi, stwierdzono 15-literowy przyrost w 60% leczonych oczu, w porównaniu z 20% w przypadku wstrzyknięć pozorowanych. Późniejsze badania, w tym 3 przeglądy systematyczne również potwierdziły skuteczność anti-VEGF w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do CRVO. [I++, dobra jakość, silna rekomendacja] W badaniu SCORE2, które porównywało aflibercept z bewacyzumabem w leczeniu obrzęku płamki spowodowanego CRVO, wykazano, że skuteczność afliberceptu była podobna do bewacyzumabu pod względem średniej ostrości wzroku po 6 miesiącach. Od 6 do 12 miesięcy, pacjenci w badaniu SCORE2 byli następnie stratyfikowani w oparciu o ich odpowiedź na pierwotne miesięczne leczenie jako dobrą, słabą lub marginalną. Osoby z dobrą odpowiedzią otrzymywały oryginalne leczenie co miesiąc lub na podstawie protokołu leczenia i przedłużenia. Pacjenci objęci protokołem leczenia i przedłużenia, otrzymywali o jedną do dwóch mniej zastrzyków w porównaniu ze schematem comiesięcznym. Jednak ze względu na szerokość przedziałów ufności dotyczących ostrości wzroku po 12 miesiącach, zaleca się ostrożność przed stwierdzeniem, że oba schematy dają podobne wyniki wizualne. W przypadku oczu sklasyfikowanych jako słabo reagujące na aflibercept po 6 miesiącach, zastosowano deksametazon. Aflibercept był stosowany w przypadku oczu z marginalną odpowiedzią na bewacyzumab. <p>poziom dowodów naukowych: według SIGN: <i>I++ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;</i> <i>I+ - Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego;</i> <i>I- - Metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;</i> <i>II++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne RCT lub kohortowych o bardzo niskim ryzyku błędów lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo skutkowy.</i> <i>II+ - Dobrze przeprowadzone RCT lub kohortowe o niskim ryzyku błędów lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo skutkowego.</i> <i>II - Badania RCT lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędów lub stronniczości i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowo skutkowy.</i> <i>III - Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)</i> Jakość dowodów naukowych: według GRADE (dobra, umiarkowana, niewystarczająca).</p>
<p>CEC 2015 (Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: Brak</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Zastosowanie terapeutyczne leków anti-VEGF w przypadku RVO</p> <p><u>Konsensus ekspertów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Istnieją dowody potwierdzające stosowanie ranibizumabu i afliberceptu w leczeniu niedokrwiennych RVO, którym towarzyszy utrata wzroku spowodowana obrzękiem płamki. [I] Lekarze powinni rozważnie brać pod uwagę wyniki badań klinicznych przy podejmowaniu decyzji, kiedy i czy rozpocząć leczenie anti-VEGF u pacjentów z RVO. Leczenie należy rozważyć u pacjentów z objawami związanymi z obrzękiem płamki, obejmującym centrum w OCT. [konsensus/III] Leczenie można również rozważyć u pacjentów ze stosunkowo dobrym widzeniem funkcjonalnym (lepszym niż 20/30) i dowodami OCT - minimalnego subklinicznego obrzęku płamki (1-2 małe torbiele śródsiatkóvkowe). Są to pacjenci, którzy nie kwalifikowaliby się do badania z powodu ich początkowej VA, lepszej niż 20/40 [konsensus/III]. Terapia doszkliskowa anti-VEGF powinna być rozważana jako terapia pierwszego rzutu w przypadkach obrzęku płamki związanej z BRVO [ranibizumab – I; bewacyzumab – IIb]

Organizacja, (kraj/region)	rok	Opis zaleceń klinicznych
		<ul style="list-style-type: none">• Terapia doszklitkowa anty-VEGF powinna być rozważana jako terapia pierwszego rzutu w przypadkach obrzęku płamki związanego z CRVO [ranibizumab – I, aflibercept – I, bewacyzumab – IIb]• Leczenie uznaje się za skuteczne, jeśli po 3-4 miesięcznych wstrzyknięciach, widzenie jest stabilne lub stopniowo poprawia się, a OCT wykazuje zmniejszenie ilości płynu siatkówkowego. W takim przypadku lekarz powinien rozważyć PRN z częstym (comiesięcznym) monitorowaniem lub podejście polegające na leczeniu i przedłużaniu. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 3 lata [konsensus/III]• Pacjenci z CRVO powinni być obserwowani i monitorowani częściej niż pacjenci z BRVO. Zaleca się comiesięczną obserwację, dopóki nie pojawi się względnie stabilne widzenie i zmniejszenie ilości płynu w OCT. [I]• Laser (rozproszony lub PRP) jest terapią wyboru, gdy wykryta zostanie neowaskularyzacja wtórna do RVO [I]. Leki anty-VEGF należy rozważyć w trakcie lub przed rozpoczęciem leczenia laserowego [konsensus/III].• Terapię anty-VEGF należy rozważyć w przypadkach krwotoków do ciała szklistego związanych z neowaskularyzacją przedniego lub tylnego odcinka po szczegółowym obrazowaniu, przy wykorzystaniu B-skenu OCT w celu wykluczenia zmian trakcyjnych [konsensus/III]. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> <i>I – dowody zebrane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego badania kontrolowanego</i> <i>IIa – dowody zebrane z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji</i> <i>IIb – dowody zebrane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych</i> <i>III – dowody oparte na opiniach szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</i></p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających bewacyzumab we wskazaniu cukrzycowy obrzęk plamki 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 9.01.2025 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu.

5. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w chwili obecnej standardem leczenia obrzęku plamki w przebiegu CRVO i BRVO jest stosowanie iniekcji doszkliskowych inhibitorów VEGF (bewacyzumab, farycymab, ranizumab, brolicizumab, aflibercept). Opcją terapeutyczną drugiego rzutu, w przypadku braku poprawy po zastosowaniu leczenia pierwszej linii jest podanie leku sterydowego.

Terapia z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych preparatów anti-VEGF została wskazana jako podstawowa metoda leczenia również przez prof. Marka Rękasę oraz dr. hab. Macieja Gaweckiego w przesłanych do Agencji opiniach.

Zgodnie z proponowanymi zapisami PL, fotokoagulację laserową siatkówki należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami, równoległe do farmakoterapii w programie. W związku z tym nie stanowi ona terapii alternatywnej.

W przesłanej opinii prof. Marek Rękas wskazuje, że obecnie leczenie obrzęku plamki związanego z CRVO i BRVO odbywa się w ramach hospitalizacji w JGP B84 za pomocą różnych leków z grupy anti-VEGF w tym też bewacyzumabu stosowanego poza wskazaniami rejestracyjnymi – jako najtańszej opcji. Jako pozostałe leki wskazuje: farycimab, ranizumab, aflibercept 2 mg, aflibercept 8 mg (stosowany poza wskazaniami – badania kliniczne w trakcie) i brolicizumab (poza wskazaniami).

Dodaje również, że leki z grupy anti-VEGF stanowią pierwszą linię leczenia obrzęku plamki. W skutecznym leczeniu BRVO i CRVO powinno się stosować równoległe fotokoagulację siatkówki w celu eliminacji stref niedokrwiennych co zapobiega powstawaniu neowaskularyzacji w przednim odcinku oka i powstawaniu jaskry wtórnej. Leczenie za pomocą bewacyzumabu i fotokoagulację siatkówki należy stosować łącznie w celu uzyskania optymalnego efektu. W przypadku braku skuteczności leczenia bewacyzumabem stosuje się sterydy doszkliskowe w postaci triamcinolonu poza wskazaniami możliwego do zastosowania również w hospitalizacji JGP B84, lub implantu Ozurdex w ramach RDTL, który ma wskazania w CHPL do leczenia obrzęku plamki. W Polsce należy uprościć systemowe leczenie BRVO i CRVO poprzez przesunięcie leczenia w ramach grupy JGP B84 do AOS przyszpitalnego lub wprowadzenie programu. Program ma tę przewagę, że wymusi prawidłowe postępowanie na ośrodkach zajmujących się terapią. Jednocześnie należy prowadzić pracę nad przeniesieniem hospitalizacji do AOS przyszpitalnego, gdyż tą samą metodą leczy się mniejsze populacyjnie schorzenia tj. neowaskularyzacja w krótkowzroczności, CME i inne.

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. Marek Rękas	Fotokoagulacja siatkówki	50%	70%	Dostępna w systemie – niedostatecznie wykorzystana. Po wprowadzeniu programu prowadzenie pacjenta będzie wymagało stosowania
	Bewacyzumab	50%	90%	I rzut leczenia RVO
	Farycimab	3%	0%	Leczenie prywatne
	Ranizumab	15%	5%	Może być wykorzystany w ramach JGP B84
	Brolicizumab	1%	0%	Leczenie prywatne
	Aflibercept	10%	2%	Leczenie prywatne
	Ozurdex	5%	25%	II rzut leczenia RVO w ramach RDTL

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Dr hab. Maciej Gawęcki	Iniekcje doszklistkowe	-	-	Główna metoda leczenia obrzęku plamki wtórnego do RVO
	Iniekcje doszklistkowe z preparatów sterydowych	-	-	Główna metoda leczenia w przypadku przeciwwskazań do anty VEGF
	Laseroterapia	-	-	Metoda wspomagająca powyższe
	Leczenie chirurgiczne	-	-	Metoda stosowana w przypadku braku reakcji na powyższe

6. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. n. med. Macieja Gawęckiego. Otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Małgorzatę Pacholec, Prezes Stowarzyszenia Retina AMD Polska.

Szczegóły opinii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9. Zestawienie otrzymanych opinii eksperckich

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Istotny klinicznie punkt końcowy	A. poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) B. zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT) C. Odsetek pacjentów z neowaskularyzacją	Brak lub redukcja obrzęku płamki w SOCT Zmiana ostrości wzroku o przynajmniej 1 linie na tablicy Snellena
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	A. 1 linia wg. tablicy Snellena B. $>20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych C. $<5\%$	1 linia na tablicy Snellena
Technologia najtańsza	Fotokoagulacja siatkówki, bewacizumab, ranizumab, Ozurdex.	Laseroterapia
Technologia najskuteczniejsza	Fotokoagulacja siatkówki, bewacizumab, faricimab, Ozurdex	Iniekcje doszkliskowe anty VEGF, Iniekcje doszkliskowe z preparatów sterydowych
Jak finansowane/rozliczane są iniekcje doszkliskowe przeciwciał monoklonalnych anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego stosowane obecnie w analizowanej populacji?	Leczenie BRVO i CRVO w Polsce finansowane jest w ramach hospitalizacji w JGP B84 (leki anty-VEGF) oraz w przypadku konieczności zmiany leków związanej z brakiem skuteczności na steroid możliwa jest terapia Ozurdexem w ramach RDTL.	W grupie B 84 leczenia szpitalnego (hospitalizacje 1-dniowe).
Czy efektywność kliniczną wskazanych technologii alternatywnych można uznać za porównywalną?	BRVO lub CRVO leczone powinny być fotokoagulacją siatkówki, która jest refundowana w ramach AOS, gdy nie towarzyszy tym schorzeniom obrzęk płamki. W przypadku wystąpienia obrzęku płamki może on mieć charakter nieodwracalny lub rokować na poprawę. Dlatego w programie założono, że w przypadkach wystąpienia obrzęku płamki należy przeprowadzić serię podań bewacizumabu (5 iniekcji)- w przypadku braku skuteczności w drugim rzucie powinien być zastosowany Ozurdex. Brak odpowiedzi na takie dwuetapowe postępowanie nie rokuje poprawy widzenia. Leki z grupy anty-VEGF w praktyce posiadają podobną skuteczność, a terapia bewacizumabem jest najtańsza. W przypadku braku możliwości uzyskania poprawy widzenia związanej z obrzękiem płamki celem leczenia powinno być wyłączenie stref niedokrwiennych za pomocą fotokoagulacji siatkówki. Wyłączenie stref niedokrwiennych można zweryfikować na podstawie angiografii fluoresceinowej. Wyłączenie stref niedokrwienia zapobiega powstawaniu neowaskularyzacji w przednim odcinku oka i rozwojowi jaskry krwotocznej. Tego typu powikłanie może przebiegać z bólem oka, który często doprowadza do konieczności usunięcia oka. Prawidłowe prowadzenie pacjenta ma dwa cele- poprawę widzenia jeżeli obrzęk jest odwracalny, wyłączenie stref niedokrwienia by nie wystąpiły w/w powikłania. Przewlekłe leczenie obrzęku przy złym rokowaniu wynikającym z badań AF, OCT przy niskiej ostrości wzroku ma charakter leczenia uporczywego.	Nie można. Iniekcje doszkliskowe podawane w sposób usystematyzowany są obecnie najlepszą formą leczenia.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie	W chwili obecnej w systemie są dostępne wszystkie metody leczenia BRVO i CRVO. Pomimo tego w mojej ocenie za późno jest wdrażane leczenie i ciągle jest problem z powikłaniami nieleczonego lub słabo leczonego zakrzepu żyły środkowej siatkówki. Leczenie powikłań jest uporczywe i trudne oraz często	Brak skuteczności funkcjonalnej po laseroterapii siatkówki.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
dostępnych opcji terapeutycznych?	nieskuteczne oraz drogie. W leczeniu powikłań oprócz metod opisanych w programie trzeba stosować również leczenie operacyjne jaskry czy witrektomię. Program lekowy opierałby się o sieć ośrodków stworzoną przy organizacji leczenia AMD i DME i zwiększyłby dostępność do leczenia pod kontrolą zespołu koordynacyjnego.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Wprowadzenie programu dla BRVO i CRVO stanowi usystematyzowanie leczenia tych schorzeń co jednocześnie podniesie skuteczność leczenia oraz dostępność. W chwili obecnej wszystkie metody leczenia są dostępne w systemie. Dla pełnego porządku w tym zakresie należy przeprowadzić wszystkie zmiany opisane w pkt. 9. (komórka niżej) Nie dostrzegam innych problemów. Technologia jest znana od wielu lat i nie generuje dodatkowych problemów.	Brak uwzględnienia innych leków dośzklistkowych (oryginalne preparaty anty VEGF oraz dośzklistkowe sterydy). Brak skuteczności programu przy wprowadzeniu jedynie bewacizumabu jako dostępnego leku.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	a. Wprowadzenie programu do leczenia CRVO i BRVO – spowoduje konieczność prawidłowego leczenia CRVO i BRVO i zmniejszenie odsetka powikłań. b. Przesunięcie hospitalizacji JGP B84 do AOS przyszpitalnego – ułatwi leczenie powikłań CRVO i BRVO c. Utrzymanie RDTL dla Ozurdexu, a w przyszłości wprowadzenie do programu leczenia CRVO i BRVO steroidów daje możliwość stosowania steroidów w drugim rzucie leczenia obrzęku płamki po CRVO i BRVO przy nieskuteczności bewacizumabu.	Wprowadzenie programu lekowego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją wnioskowanego produktu w omawianym wskazaniu?	Nie widzę możliwości nadużyć w tym zakresie. Wprowadzenie programu usystematyzuje leczenie chorych z CRVO i BRVO	Bardzo niewielkie. RVO jest trudno pomylić z innymi jednostkami.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wskazanie oceniane już stanowi subpopulację w porównaniu do wskazania rejestracyjnego i wytycznych PTD, EASD, ESC i nie należy go zawężać dodatkowo.	Wszyscy pacjenci z obrzękiem płamki z RVO skorzystają.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci wcześniej włączani do programu, czyli przed momentem rozwinięcia się powikłań tj. około 100 dni od rozpoczęcia choroby są grupą docelową dla programu. Poprawne, systematyczne leczenie chorych zmniejsza odsetek powikłań w postaci neowaskularyzacji, jaskry krwotocznej i niepotrzebnych enukleacji niosących ze sobą defekt kosmetyczny. Z drugiej strony poprawne leczenie zmniejsza koszty związane z leczeniem powikłań BRVO i CRVO.	Pacjenci z zaawansowanymi postaciami RVO, gdzie brak potencjału do poprawy.
Uzasadnienie	• Wg obecnych wytycznych zarówno leki anty-VEGF jak i implant deksamatazonu mogą być lekami pierwszego rzutu w leczeniu CRVO. U większości pacjentów leczenia rozpoczyna się od preparatów anty-VEGF, którą cechuje duża skuteczność, a ponadto wydaje się lepszym wyborem w przypadku BRVO niż CRVO.	

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
	<ul style="list-style-type: none">• Istnieje wiele publikacji retrospektywnych opisujących użycie bewacyzumabu w leczeniu obrzęku plamki związanej z zakrzepem żyły siatkówki i osiąganie efektów podobnych do zastosowania ranibizumabu. Randomizowane badanie prospektywne wykazało skuteczność bewacyzumabu w leczeniu obrzęku plamki po zakrzepie żyły środkowej siatkówki. Inne prospektywne, randomizowane badanie MARVEL10 wykazało skuteczność zarówno ranibizumabu, jak i bewacyzumabu w poprawie ostrości wzroku, z przewagą tego pierwszego o +2.5 litery. Centralna grubość siatkówki nie różniła się.• Wyniki badania SCORE-2 (2017 r.) nie wykazały wyższości w leczeniu afliberceptem w porównaniu do bevacizumabu w ciągu 6 miesięcy leczenia.• Badanie w warunkach rzeczywistych 221 oczu wykazało dobre długoterminowe wyniki leczenia oczu anti-VEGF w tym z zastosowaniem bevacizumabu, z poprawą widzenia (14,8 litery w oczach BRVO i 14,4 litery w oczach CRVO) utrzymującą się przez 8 lat.• W dobie iniekcji doszkliskowych laseroterapia w zakrzepach naczyń żylnych siatkówki nie jest już terapią pierwszego rzutu. Leczenie laserowe uznaje się zarazem za strategię pierwszego rzutu tylko w przypadku zakrzepów z rozległymi obszarami niedokrwienia, laser ogniskowy zaś zachowuje się dla osób niereagujących na leki anti-VEGF.	

Tabela 10. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Małgorzata Pacholec, Prezes Stowarzyszenia Retina AMD Polska
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego	<p>Pacjenci z CRVO i BRVO tracą wzrok w stopniu, który powoduje całkowitą zmianę dotychczasowej egzystencji. Ich słabowzroczność kwalifikuje się do ślepoty formalnej.</p> <ul style="list-style-type: none">• utrata możliwości czytania i pisanie,• lęk przed wychodzeniem z domu,• częste urazy ciała, poparzenia, złamania lub urazy kończyn,• niemożność prowadzenia samochodu,• utrata pracy,• pogorszenie sytuacji materialnej,• wycofanie się z kontaktów społecznych, izolacja,• pogorszenie stanu zdrowia psychicznego: przygnębienie, depresja, a nawet myśli samobójcze.• zależność od pomocy osób trzecich.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Obecnie pacjenci z CRVO i BRVO mogą skorzystać z bezpłatnego leczenia jedynie w ramach procedury B 84, ale z mojego doświadczenia w pracy w Stowarzyszeniu wynika, że procedura ta jest w większości miejsc w Polsce bardzo trudna osiągalna dla pacjentów, a jeśli uda się ją uzyskać to proces leczenia nie jest systematyczny i zwykle zostaje przerwany z powodów, które pacjentom nie są wyjaśniane. W praktyce pacjenci chcąc zachować widzenie muszą pokrywać koszty leczenia z własnych środków, lecząc się w prywatnych klinikach, są to bardzo duże koszty. Tych, których na to nie stać, są skazani na utratę widzenia.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Od wielu lat znana jest skuteczność leczenia CRVO i BRVO preparatami z grupy anty VEGF, dlatego znakomite procedury programu lekowego B70 są najlepszym narzędziem w leczeniu tych schorzeń.</p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem obecnej technologii	<p>Obecnie pacjenci z CRVO i BRVO nie mają równego dostępu do leczenia (w procedurze B84) – w praktyce obecnie nie ma dla nich innych opcji leczenia.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Z mojej opinii są to młodzi pacjenci z CRVO i BRVO, mający długą perspektywę efektywnego leczenia zachowującego widzenie.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Z mojej wiedzy są to pacjenci z CRVO i BRVO, którzy w ostatnich kilku miesiącach mieli zawał lub wylew, ale jest to bardzo niewielka liczba osób.</p>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<p>Pacjencie oczekują, że po zastosowaniu leczenia, zgodnie z wiedzą medyczną, zachowają sprawność widzenia, pozwalającą na samodzielne funkcjonowanie w życiu codziennym, zawodowym i społecznym.</p>
Inne uwagi	<p>Dopóki nie zostanie opracowany lek przyczynowy w leczeniu CRVO i BRVO, jestem za dopuszczeniem wszystkich obecnie zatwierdzonych do leczenia tych schorzeń, leków stosowanych w Polsce w programie lekowym B70. Z punktu widzenia pacjenta, najlepsze są leki, które są skuteczne, ale też które mogą być stosowane rzadziej, co jest szczególnie ważne dla pacjentów mieszkających w dużej odległości od placówki medycznej.</p>

7. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

7.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w leczeniu obrzęku płamki wtórnego do BRVO lub CRVO wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 30-31.12.2024 r.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do niniejszego przeglądu.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z obrzękiem płamki wtórnym do CRVO i BRVO	Nie zgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Bewacyzumab w podaniu dożylnym, dawka 1,25 mg	
Komparator	faricimab, ranizumab, aflibercept i brolicizumab	
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none">• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)[^],• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,• prospektywne badania obserwacyjne,• badania retrospektywne,• serie i opisy przypadków.	<ul style="list-style-type: none">- Niespełniające kryteriów włączenia.- W przypadku badań typu real-world włączono badania o liczebności min. 100 pacjentów
Inne	<ul style="list-style-type: none">• publikacje dostępne w pełnym tekście,• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

[^]przeglądy systematyczne z ostatnich 5 lat tj. opublikowane po 2019 r., raportujące odrębne wyniki dotyczące bewacyzumabu

7.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności spośród zidentyfikowanych w ramach przeglądu opracowań dla analizowanego wskazania, tj. opracowanie wtórne – przegląd systematyczny z metaanalizą Sangroongruangsri 2019 oraz pierwotne badania kliniczne z randomizacją: LEAVO, BRVO, SCORE2. Ponadto przedstawiono wyniki 2 badań retrospektywnych typu real-world: Pereira 2017 oraz Ciulla 2020.

7.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono charakterystyki włączonych publikacji wraz z wynikami.

Przegląd systematyczny

Tabela 12. Opis przeglądów systematycznych dot. leczenia obrzęku płamki wtórnego do BRVO i CRVO

Badanie	Metodologia	Wyniki
<p>Sangroongruangsri 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Thailand Research Fund and Mahidol University <u>Konflikt interesów:</u> Brak</p>	<p>Cel opracowania: porównanie skuteczności bewacyzumabu, ranibizumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku płamki żółtej wtórnego do RVO</p> <p>Typ publikacji: systematyczny przegląd literatury z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, EMBASE (OVID) i Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.10.2017 r.)</p> <p>Typy badań: RCT</p> <p>Liczba włączonych badań: 11</p> <p>Okres obserwacji: Od 3 do 24 miesięcy</p>	<p>Wyniki przeglądu: Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że odsetek pacjentów, u których odnotowano zmianę o co najmniej 15 i więcej liter (tablice EDTRS) w ciągu 6 miesięcy był istotnie statystycznie wyższy w przypadku afliberceptu (RR=2,98; 95%CI: 2,15; 4,12), bewacyzumabu (RR=2,69; 95%CI: 2,01; 3,59) i ranibizumabu (RR=2,45; 95%CI: 1,93; 3,11) w porównaniu do wstrzyknięć pozorowanych.</p> <p>Odnotowano istotną statystycznie poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku afliberceptu (+16,74 litery; 95%CI: 12,62; 20,87), bewacyzumabu (+14,87 litery; 95%CI: 9,65; 20,09) i ranibizumabu (+13,42 litery; 95%CI: 9,62; 17,21) w porównaniu do wstrzyknięć pozorowanych.</p> <p>W przypadku redukcji CMT (centralna grubość płamki żółtej, ang. <i>central macular thickness</i>) wykazano lepszą skuteczność leków anti-VEGF, w przypadku afliberceptu (MD: -325,97; 95%CI: -512,95; -139,00), bewacyzumabu (MD: -346,49; 95%CI: -548,01; -144,97) i ranibizumabu (MD: -412,36; 95%CI: -575,86; -248,85).</p> <p>Aflibercept uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo (81%) uzyskania najwyższej skuteczności w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących zmianę ≥ 15 liter (tablice ETDRS) natomiast BEW i RAN odpowiednio 11,4% i 8,5%. Niemniej różnice między grupami nie były IS.</p> <p>Wnioski: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że terapia anti-VEGF (w tym bewacyzumabem, ranibizumabem, afliberceptem) przynosi korzyści kliniczne w leczeniu pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym RVO w porównaniu z procedurą pozorowaną/obserwacją, kortykosteroidami, laseroterapią. Charakteryzuje się dobrym krótkoterminowym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody nie pozwoliły zidentyfikować istotnej różnicy w poprawie BCVA i reedukacji CMT między afliberceptem, bewacyzumabem i ranibizumabem podawanych doszkliskowo w leczeniu krótkoterminowym.</p>

Skróty: CMT – centralna grubość płamki żółtej (ang. *central macular thickness*); RVO – niedrożność żył siatkówki; BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity); RR – ryzyko względne (relative risk, risk ratio); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MD – różnica średnich (mean difference)

Tabela 13. Charakterystyka badań RCT włączonych analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p>LEAVO Publikacja: Hykin 2021 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> trójramienne, wieloośrodkowe (44 oddziały okulistyczne w Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepione RCT typu non-inferiority.</p> <p><u>Interwencja:</u> Wstrzyknięcia do ciała szklistego: - ranibizumab; - aflibercept - bewacyzumab</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 100 tyg. Hipoteza badawcza: • non-inferiority dla porównania AFL vs RAN, BEW</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat. • Rozpoznanie kliniczne MO w następstwie CRVO; • Niedrożność żyły środkowej siatkówki trwająca 12 miesięcy; • Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w oku badanym między 78 a 19 (ETDRS); • Optyczna koherentna tomografia CST > 320 μm głównie z powodu MO wtórnego do CRVO w oku badanym; • Przejrzystość nośnika, rozszerzenie źrenic i współpraca pacjenta wystarczające do odpowiedniego obrazowania dna oka badanego. • Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w oku nieobjętym próbą ≥ 14 (ETDRS) <p><u>Liczba pacjentów:</u> (N= 261):</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w stosunku do wartości wyjściowej po 100 tyg. leczenia <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena ostrości wzroku w 52 tyg. badania; • Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST), mierzona jest za pomocą OCT • Zmiana objętości płamki; • Jakość życia. • Profil bezpieczeństwa

		<p>Grupa ranibizumabu=155 Grupa afliberceptu=154 Grupa bewacyzumabu =154</p> <p><u>Utrata pacjentów</u> - 15 w grupie bewacyzumabu; - 20 pacjentów w grupie ranibizumabu; - 21 w grupie afliberceptu nie ukończyło 100-tyg. okresu obserwacji</p>	
<p>BRVO <u>Publikacja:</u> Vader 2020 <u>Źródło finansowania:</u> ZonMw, The Netherlands Organization for Health Research and Development w Holandii <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne typu non-inferiority <u>Interwencja:</u> Wstrzyknięcia do ciała szklistego: - bewacyzumab –1,25 mg - ranibizumab – 0,5 mg Leki podawano co miesiąc przez okres 6 miesięcy, z przerwą między wstrzyknięciami wynoszącą 30-7 dni.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> Pacjentów włączano od czerwca 2012 do lutego 2018 r. – do 6 mies. obserwacji</p> <p>Hipoteza badawcza: • non-inferiority dla porównania BEW vs RAN – z marginesem 4 liter (jednostronny test T-studenta)</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci z utratą wzroku wynikającą z ME wtórną do RVO (niedrożność żył siatkówki), którzy mogliby odnieść korzyści z leczenia anty-VEGF, o wiek powyżej 18 lat, o grubość centralnego obszaru w OCT powyżej 275 mm oraz najlepiej skorygowana ostrość wzroku (BCVA) powyżej 24 i 79 liter w standaryzowanym badaniu Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab – n=144 – poddanych analizie 139 • ranibizumab – n=142 – poddanych analizie 138 <p><u>Utrata pacjentów</u> Czterech pacjentów (2,9%) w grupie bewacyzumabu i 8 pacjentów (5,8%; p=0,233) w grupie ranibizumabu nie ukończyło 6-miesięcznego okresu obserwacji.[^]</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w stosunku do wartości wyjściowej po 6 miesiącach. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • proporcja pacjentów z pogorszeniem lub poprawą średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o mniej lub więcej niż 15 liter po 6 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej • Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym po 6 mies. względem baseline • Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania przed jego zakończeniem • Zdarzenia niepożądane • Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego po 6 mies.

<p>SCORE2 Publikacja: Scott 2017 Źródło finansowania: granty U10EY023529, U10EY023533 i U10EY023521 the National Eye Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, częściowo: Regeneron Inc and Allergan Inc, Research to Prevent Blindness Inc Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (66 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), randomizowane badanie kliniczne typu non-inferiority. Interwencja: Wstrzyknięcia do ciała szklistego: - bewacyzumab – 1,25 mg co 4 tyg. przez 6 mies. - aflibercept – 2,0 mg co 4 tyg. przez 6 mies. Mediana okresu obserwacji: Wizyty badawcze odbywały się co 4 tyg. przez 6 miesięcy. Po ocenie wyniku w 6. miesiącu uczestnicy byli obserwowani do 12. miesiąca** Hipoteza badawcza: • non-inferiority dla porównania BEW vs AFL</p>	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci z utratą wzroku wynikającą z ME wtórną do CRVO i hemi-CRVO o ostrość wzroku (VA) w skali literowej (VALS) między 19 a 73 (możliwy zakres to 0-100 liter) o centralny obrzęk płamki spowodowany zamknięciem żyły środkowej siatkówki lub żyły siatkówki w obrębie połowy siatkówki*** w badaniu klinicznym o centralna grubość siatkówki w spektralnej optycznej koherentnej tomografii komputerowej (SD OCT), zdefiniowana jako centralna grubość podpoła 300 µm lub większa, jeśli zmierzona za pomocą urządzenia Carl Zeiss Meditec Cirrus OCT lub 320 µm lub większa, jeśli zmierzona za pomocą urządzenia Heidelberg Spectralis OCT <p>Liczba oczu</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab – n=182 • aflibercept – n=180 <p>Utrata pacjentów</p> <p>Wizytę w 6. miesiącu odbyło 348 uczestników (96,1%), w tym 175 ze 180 uczestników (97,2%) w grupie afliberceptu i 173 ze 182 uczestników (95,1%) w grupie bevacizumabu.</p>	<p>Pierwszorządowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w najlepiej skorygowanym E-ETDRS VALS od wartości wyjściowej do 6. miesiąca, z marginesem równoważności ustalonym na 5 liter# <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana VALS w stosunku do wartości wyjściowej w innych punktach czasowych • odsetek uczestników ze spadkiem VALS w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 15^^ • odsetek uczestników z przyrostem VALS w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 15^^ • średnia zmiana grubości centralnego podpoła w stosunku do wartości wyjściowej • Zdarzenia niepożądane
--	---	---	---

Skróty: BEW – bewacyzumab; RAN – ranibizumab; AFL – aflibercept; RVO – niedrożność żył siatkówki; CST – grubość siatkówki w polu centralnym; MO – obrzęk płamki żółtej (ang. macular edema); CRVO – zator gałęzi żyły środkowej siatkówki; BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity); OCT – optyczna koherentna tomografia komputerowa (ang. optical coherence tomography); ME – obrzęk płamki żółtej; VA – ostrość wzroku; VALS – ostrość wzroku (VA) w skali literowej

*Margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie 5 liter wg tablicy ETDRS

^ Przyczyny przedwczesnego zakończenia badania obejmowały poważne zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem, zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym lekiem, progresję niedokrwienia, w przypadku której leczenie laserowe było skuteczne.

** 12 mies. okres leczenia zgodnie ze strategią leczenia zdefiniowaną w protokole na podstawie odpowiedzi w 6. miesiącu. Oczy z dobrą odpowiedzią były randomizowane do kontynuowania leczenia pierwotnie przypisanym lekiem w schemacie miesięcznym lub w schemacie leczenia i przedłużania. Oczy ze słabą odpowiedzią otrzymały alternatywne leczenie; oczy w grupie bewacyzumabu ze słabą odpowiedzią otrzymały afliberceptem, a oczy w grupie bewacyzumabu ze słabą odpowiedzią w 6. miesiącu miały otrzymać leczenie afliberceptem.

^^wzrost lub spadek VALS o co najmniej 15 i osiągnięcie VALS na poziomie 70 stanowią klinicznie istotne wyniki dla pacjenta

różnica przekraczająca 5 liter stanowi klinicznie istotną różnicę

*** Kryteria kwalifikacji pozwalały na włączenie pacjentów z niedrożnością żyły siatkówki w obrębie połowy siatkówki do maksymalnie 25% całkowitej próby badawczej.

Hykin 2021 – badanie LEAVO

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej i ocena efektywności kosztowej trzech doszkliskowych leków anti-VEGF stosowanych w leczeniu obrzęku płamki powstałym w następstwie zamknięcia żyły środkowej siatkówki.

Badanie stanowiło trójramienne, wieloośrodkowe (44 oddziały okulistyczne w Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepienie RCT typu non-inferiority.

Do badania włączono łącznie 463 pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi obrzękiem płamki żółtej wtórnym do zamknięcia żyły środkowej siatkówki, u których w terapii stosowano doszkliskowe wstrzyknięcia ranibizumabu (n= 155), afliberceptu (n= 154) lub bewacyzumabu (n= 154).

Pierwszorządowym punktem końcowym oceny skuteczności była ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA) zbierana na koniec okresu obserwacji wyrażona w postaci średniej zmiany liczby liter odczytanych na tablicy ETDRS po 100 tyg. względem wartości wyjściowych.

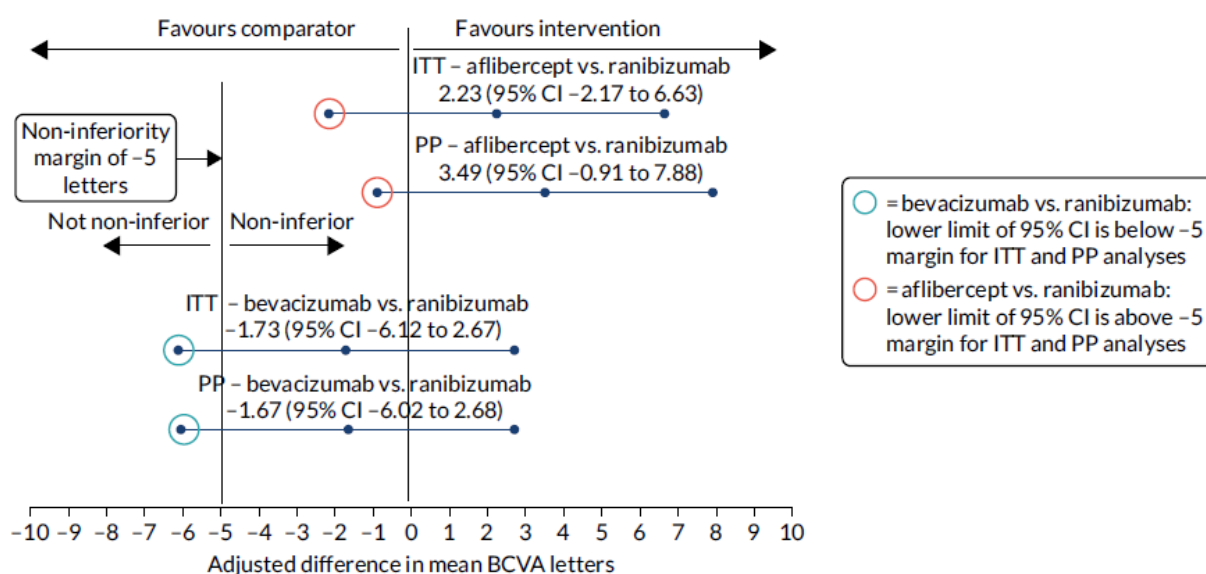
Badanie zaprojektowano w celu wykazania, iż BEW i AFL są nie mniej skuteczne (ang. non-inferiority) od RAN. Margines porównywalności (próg istotności klinicznej) dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiany BCVA), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od

interwencji kontrolnej został ustalony na poziomie 5 liter dla granicy przedziału ufności, jednostronnego testu p-value z 95% przedziałem ufności.

W 100 tygodniowym okresie obserwacji, skorygowana średnia zmiana (AMC) BCVA względem BL wyniosła dla ranibizumabu 12,5 litery (odchylenie standardowe 21,1 litery); afliberceptu 15,1 litery (odchylenie standardowe 18,7 litery); i bewacyzumabu 9,8 litery (odchylenie standardowe 21,4 litery).

Badanie nie było w stanie wykazać, że bewacyzumab był niegorszy od ranibizumabu w (średnia różnica BCVA wyniosła -1,73 litery, 95%CI: -6,12; 2,67 litery; p= 0,071). Analiza post hoc nie była w stanie wykazać, że bewacyzumab nie był gorszy od afliberceptu (średnia różnica BCVA wynosiła -3,96 litery, 95% CI -8,34 do 0,42 litery; p= 0,32).

W odniesieniu do porównania afliberceptu i ranibizumabu różnica średnich zmian w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) podczas 100 tyg., badania wynosi 12,23 litery, 95%CI: -2,17 do 6,63 litery; p= 0,0006), a zatem, hipoteza non-inferiority została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu.



Rysunek 1. Skorygowana średnia różnica BCVA – porównania BEW vs AFL, AFL vs RAN

Analiza post hoc wykazała, że wymagane było więcej wstrzyknięć bewacyzumabu niż afliberceptu (różnica w średnich 1,6 (95%CI: 0,5 do 2,7). Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa.

W analizie kosztów-użyteczności oszacowano, że bewacyzumab był najbardziej opłacalnym leczeniem przy progu 20 000-30 000 GBP na rok życia skorygowany o jakość.

Ograniczenia: Porównanie afliberceptu i bewacyzumabu było analizą post hoc.

W ramach wniosków płynących z badania autorzy wskazują, że aflibercept nie jest gorszy od ranibizumabu. Nie można jednak wnioskować, że bewacyzumab jest gorszy od ranibizumabu i afliberceptu o 5 liter ostrości wzroku. Bewacyzumab jest atrakcyjną ekonomicznie alternatywą leczenia i doprowadziłby do znacznych oszczędności kosztów dla NHS i innych systemów opieki zdrowotnej. Jednak niepewność co do jego względnej skuteczności powinna zostać kompleksowo omówiona z pacjentami, ich przedstawicielami i podmiotami finansującymi przed rozważeniem leczenia.

Vader 2020 – badanie BRVO

Celem badania było porównanie skuteczności doszklistikowych wstrzyknięć bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z niedrożności żył siatkówki (RVO).

- Ostrość wzroku

Ostrość wzroku poprawiła się do identycznych poziomów w obu grupach leczonych oczu po 6 miesiącach, ze średnim przyrostem 15,3±13,0 liter w grupie bewacyzumabu i 15,5±13,3 liter w grupie ranibizumabu. Dolna granica dwustronnego 90% CI dla zmiany BCVA od wartości wyjściowej do 6 miesięcy wynosiła -1,724 litery.

Tym samym zawiera się ona w przyjętym marginesie dla hipotezy noninferiority wynoszącym 4 litery, wykazując, że comiesięczne wstrzyknięcie bewacyzumabu nie jest technologią gorszą od comiesięcznego podania ranibizumabu w leczeniu ME wynikającego z RVO.

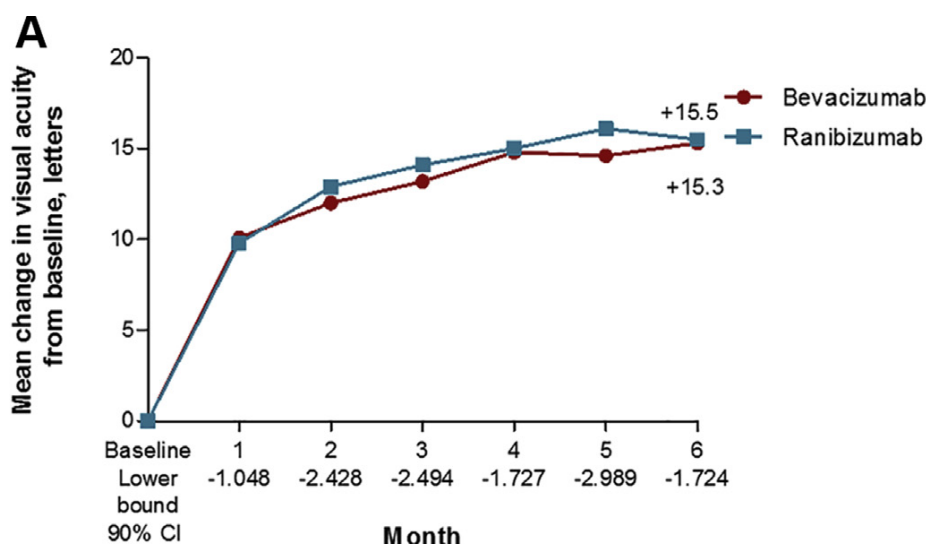
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli (przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji) i na rysunku poniżej.

Tabela 14 Punkty końcowe oceniane w ramach oceny skuteczności BEW vs RAN na podstawie badania BRVO

Punkt końcowy	BEW, n=138	RAN, n=139	Dolna granica 90% Przedział ufności*	p
Średnia zmiana ostrości widzenia w badanym oku (litery), średnia (SD) – wynik po 6 mies.	15.3 (13.0)	15.5 (13.3)	-1,724	-
Średnia ostrość wzroku po 6 mies.	75.6 (12.13)	74.5 (14.7)	-	

Skróty: BEW – bewacyzumab; RAN – ranibizumab;

*Dolna granica 2-stronnego 90% przedziału ufności dla różnicy w zmianie ostrości wzroku była wykorzystana do oceny hipotezy non-inferiority. Bewacyzumab nie jest gorszy od ranibizumabu, jeśli można wykluczyć margines dla non-inferiority wynoszący 4 litery.



Rysunek 2 Wykresy przedstawiający średnią zmianę ostrości wzroku od wartości wyjściowej do 6 miesięcy: (A) cała kohorta

- Drugorzędowe punkty końcowe

Odsetek pacjentów ze stabilnym wynikiem (utrata lub poprawa <15 liter w stosunku do wartości wyjściowej), z utratą ostrości widzenia (utrata ≥15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) i z poprawą wyniku (poprawa ≥15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) nie różnił się między leczonymi grupami (p=0,684). Centralna grubość siatkówki uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej do 6 miesięcy po leczeniu bewacyzumabem o 287,0±231,3 μm i ranibizumabem o 300,8±224,8 μm (p=0,694). Na początku badania grupy nie różniły się IS w zakresie obecności płynu podsiatkówkowego i torbieli śródsiatkówkowych (p= 0,721). Jednak po 6 miesiącach odsetek pacjentów z torbielami śródsiatkówkowymi był wyższy w grupie bewacyzumabu (42,5% vs. 31,5% w grupie ranibizumabu; p=0,015), podczas gdy płyn podsiatkówkowy był nieobecny u większości pacjentów (odpowiednio 88,1% i 91,1%; p=0,642).

- Analiza w podgrupach - Typ niedrożności żył siatkówki

U pacjentów z BRVO (n=133) średni przyrost BCVA od wartości wyjściowej do 6 miesięcy wynosił 14,2±11,2 liter w grupie bewacyzumabu i 14,0±10,2 liter w grupie ranibizumabu (dolna granica 2-stronnego 90% CI, wyniosła -2,950 liter). Podgrupa CRVO (n=144) obejmowała pacjentów, u których zdiagnozowano CRVO (n=97) i hemi-CRVO (n=47). U pacjentów w tej grupie odnotowano poprawę w ostrości widzenia o 16,1±14,3 liter w przypadku stosowania bewacyzumabu i poprawę o 17,1±15,8 liter w grupie ranibizumabu (dolna granica dwustronnego 90% CI, -1,741 liter). Bewacyzumab stanowił terapię nie gorszą od ranibizumabu w obu

podgrupach RVO. Centralna grubość rogówki uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej do 6 miesięcy bez względu na typ RVO, uzyskując zbliżony poziom w obu badanych grupach. Średnia zmiana grubości rogówki wyniosła $232,0 \pm 199,9 \mu\text{m}$ u pacjentów z BRVO otrzymujących bewacyzumab i $214,3 \pm 176,5 \mu\text{m}$ u pacjentów z BRVO otrzymujących ranibizumab ($p=0,513$). Wśród pacjentów z CRVO i hemi-CRVO, również nie wykazano IS różnicy w zakresie redukcji grubości rogówki – w grupie otrzymującej bewacyzumab zmniejszenie grubości rogówki wyniosło $332,5 \pm 246,5 \mu\text{m}$, a w grupie otrzymującej ranibizumab o $398,3 \pm 234,4 \text{ mm}$ ($p=0,976$).

- Bezpieczeństwo

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 wstrzyknięcie, zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Nie stwierdzono IS różnicy między badanymi grupami w liczbie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem ($p=0,505$) i ciężkie zdarzenia niepożądane ($p=0,509$). Trzy zdarzenia tętniczko-zakrzepowe wystąpiły w grupie bewacyzumabu, a 1 w grupie ranibizumabu, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Wszystkie zdarzenia tętniczko-zakrzepowe zostały sklasyfikowane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu MedDRA były istotnie różne między bewacyzumabem a ranibizumabem tylko w przypadku zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania ($29/140$ (20,7%) vs $15/140$ (10,7%); ($p=0,030$) (dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic IS). Wszystkie zdarzenia niepożądane w tej klasie zostały ocenione jako niezwiązane z badanym lekiem (dane dla wyników MedDRA nie zostały przedstawione w tabeli).

Tabela 15 Punkty końcowe oceniane w ramach oceny bezpieczeństwa BEW vs RAN na podstawie badania BRVO

Punkt końcowy*	BEW, n=140	RAN, n=140	p
Zdarzenia niepożądane			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	97 (69,3)	92 (67,5)	0,505
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	2 (1,4)	2 (1,4)	1,000
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000
Żylny incydent zakrzepowo-zatorowy	1 (0,7)	0	0,316
Nadciśnienie tętnicze	25 (17,9)	23 (16,4)	0,751
≥1 Zdarzenie niepożądane	60 (42,9)	55 (39,3)	0,544
Poważne zdarzenia niepożądane			
Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane	10 (7,1)	13 (9,2)	0,509
Śmierć z dowolnej przyczyny	0	2 (1,4)	0,156
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe			
- zawał serca niezakończony zgonem	2 (1,4)	0	0,156
- Udar mózgu niezakończony zgonem	1 (0,7)	0	0,316
- Dławica piersiowa	0	1 (0,7)	0,316
- Przejściowy atak niedokrwienny	2 (1,4)	1 (0,7)	0,562
- ≥1 Poważne zdarzenie niepożądane	2 (1,4)	3 (2,1)	0,652
- Ostra jaskra	1 (0,7)	0	0,316
- Otwór w plamce żółtej	0	1 (0,7)	0,316
- Ciężkie zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	0	1 (0,7)	0,316

Skróty: BEW – bewacyzumab; RAN – ranibizumab

* Wielokrotne wystąpienie zdarzenia u tego samego badanego pacjenta było liczone tylko raz.

Ograniczeniem badania jest krótki okres obserwacji (6 mies.). Dodatkowo analizy dla podgrup mają charakter eksploracyjny.

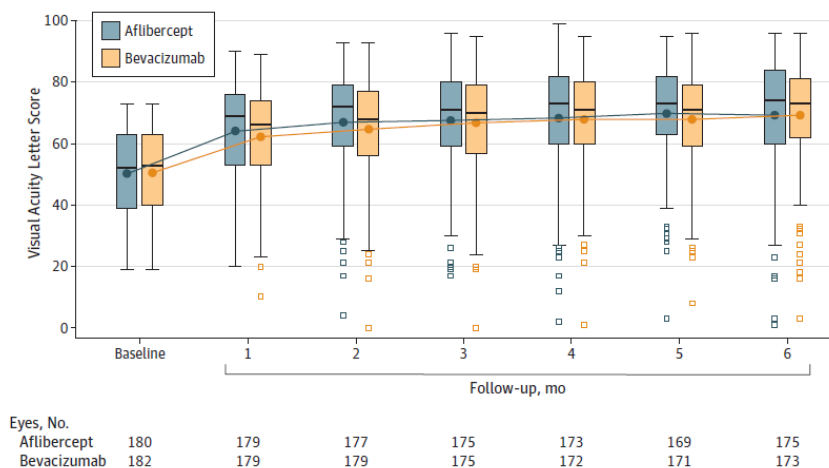
Scott 2017 – badanie SCORE2

Celem badania było porównanie skuteczności doszkliskowych wstrzyknięć bewacyzumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z CRVO i hemi-CRVO.

- VALS

Średnia wartość ostrości wzroku (VA) w skali literowej (VALS) uległa poprawie z 50,3 na początku badania do 64,1 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie afliberceptu oraz poprawiła się z 50,4 na początku badania do 62,3 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie bewacyzumabu. Szczegóły prezentuje rysunek poniżej.

W 6. miesiącu bewacyzumab był niegorszy od afliberceptu w oparciu o margines dla hipotezy non-inferiority dla VALS wynoszący 5 (średnia różnica bewacyzumab vs aflibercept, -0,14; 1-stronny 97,5% CI, -3,07 do ∞ ; p dla hipotezy non-inferiority= 0,001).

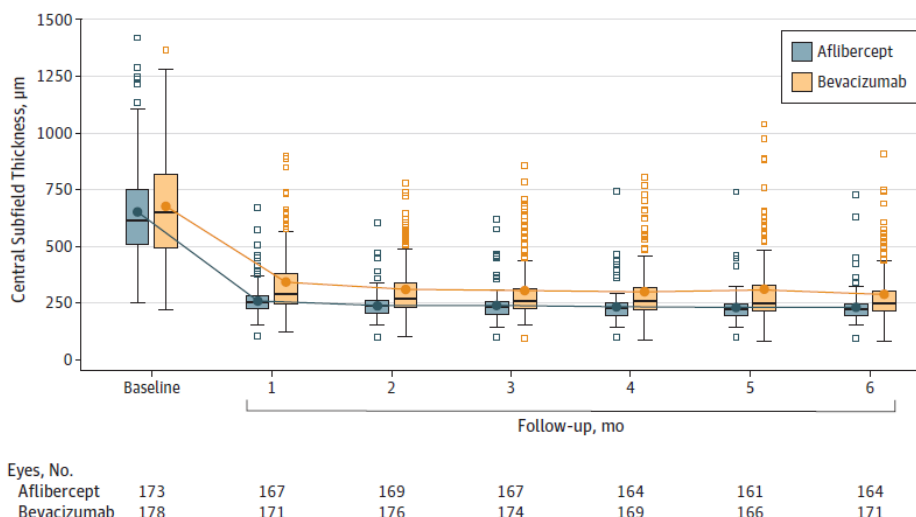


Rysunek 3 VALS na podstawie skali ETDRS (Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)) na początku badania i po 6 miesiącach

W grupie afliberceptu 114 oczu (65,1%) miało wzrost VALS o co najmniej 15 w 6. miesiącu w porównaniu ze 106 oczami (61,3%) w grupie bewacyzumabu. Szanse na wzrost VALS o co najmniej 15 w miesiącach od 1. do 6. nie różniły się istotnie w przypadku afliberceptu w porównaniu z bewacyzumabem (iloraz szans [OR]= 0,85; 95% CI, 0,62-1,17; p = 0,89). U mniej niż 2% oczu w każdej grupie odnotowano spadek VALS o co najmniej 15 w 6. miesiącu (3 ze 175 oczu [1,7%] w grupie afliberceptu; 3 ze 173 oczu [1,7%] w grupie bewacyzumabu).

- SD-OCT

W obu grupach uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie grubości centralnego podpoła SD-OCT od wartości wyjściowej do 6. miesiąca. Średnia grubość centralnego podpoła (SD) wynosząca na początku badania 652 (215) μm w grupie afliberceptu uległa zmniejszeniu do 394 μm (95% CI, -429 do -360 μm) w 1. miesiącu i 425 μm (95% CI, -461 do -389 μm) w 6. miesiącu. W grupie bewacyzumabu średnia (SD) grubość centralnego podpoła na początku badania wynosiła 678 (233) μm . W 1. miesiącu leczenia nastąpił średni spadek o 333 μm (95% CI, -366 do -299 μm), natomiast w 6. miesiącu o 387 μm (95% CI, -426 do -348 μm). Nie uzyskano IS różnicy w zakresie zmiany średniej grubości centralnego podpoła w przypadku leczenia bewacyzumabem vs aflibercept w okresie 6 miesięcy. Różnica wyniosła 49,3 μm (95% CI, 1,93 do 96,74 μm ; p = 0,83). Szczegóły prezentuje rysunek poniżej.



Rysunek 4 Grubość centralnego obszaru siatkówki w tomografii optycznej koherencyjnej w domenie spektralnej od wartości baseline do 6. miesiąca.

- Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły u 98 (53,8%) pacjentów leczonych bevacizumabem i 82 (45,6%) pacjentów leczonych afliberceptem. Łączna liczba zdarzeń niepożądanych w grupie bevacizumabu wyniosła 263, a w grupie afliberceptu 184.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów (14 [7,7%] w grupie bevacizumabu i 14 [7,8%] w grupie afliberceptu) (liczba zdarzeń; 25 vs 18).

Większość zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu występowała rzadko (pojedyncze zdarzenia występowały u mniej niż 5% pacjentów).

W grupie otrzymującej bevacizumab wystąpił jeden przypadek zapalenia wewnątrzgałkowego (wynik posiewu ujemny). Dwóch uczestników otrzymujących bevacizumab miało ciśnienie wewnątrzgałkowe wyższe niż 35 mm Hg podczas comiesięcznej wizyty do 6. miesiąca, a 4 uczestników (2,2%) otrzymujących aflibercept i 9 (4,9%) otrzymujących bevacizumab miało ciśnienie wewnątrzgałkowe wyższe o ponad 10 mm Hg od wartości wyjściowej, przy czym u 1 uczestnika otrzymującego bevacizumab wystąpiła jaskra z zamkniętym kątem przesączania, uznana za niezwiązaną z leczeniem anti-VEGF. Zdarzenia zakrzepowe (zgodnie z Antiplatelet Trialists' Collaboration) wystąpiły u 2 uczestników (1,1%) otrzymujących aflibercept (w tym zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem) i u 2 uczestników (1,1%) otrzymujących bevacizumab. W ciągu 6 miesięcy wystąpiły dwa zgony (zawał mięśnia sercowego i rak pęcherza moczowego z przerzutami) po 1 w każdej grupie.

Ograniczenia badania według autorów obejmują m.in. brak uwzględnienia ramienia ranibizumabem oraz stosunkowo krótki okres obserwacji.

Badania typu real-world

Tabela 16 Opis badań obserwacyjnych dot. leczenia obrzęku plamki żółtej wtórnego do BRVO i CRVO

Badanie	Metodologia	Wyniki
<p>Pereira 2017 Źródło finansowania: brak Konflikt interesów: nie wskazano</p>	<p>Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe (8 ośrodków w Portugalii) Pacjenci: 200 dorosłych pacjentów z CRVO (76 oczu) lub BRVO (124 oczu) z centralnym obrzękiem plamki żółtej, leczeni ranibizumabem lub bevacizumabem Interwencja: Doszkliskowe podanie bevacizumabu lub ranibizumabu. (mediana wstrzyknięć: 3 w okresie</p>	<p>Celem badania była ocena wyników funkcjonalnych i anatomicznych pacjentów z RVO, którzy byli leczeni preparatami anti-VEGF (bevacizumabem, BEW i ranibizumabem, RAN) w Portugalii, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie wykazało IS skuteczność ($p < 0,001$) BEW i RAN w poprawie BCVA w 6. i 12. mies. obserwacji względem momentu diagnozy, odpowiednio z 0,80 (mediana; min-max 0,10-3,00) do 0,60 (0,00-3,00) i 0,55 (0,00-3,00) oraz 0,70 (0,00-1,70) do 0,50 (-0,10-1,68) i 0,50 (0,00-1,66). Nie odnotowano IS różnic między 6. a 12. mies. obserwacji, ani między grupami leczonymi BEW i RAN. Mediana CMT obniżyła się w obu grupach w 6. i 12. mies. względem momentu diagnozy, ale tylko w grupie RAN</p>

Badanie	Metodologia	Wyniki
	pierwszych 6 miesięcy; 1 w okresie od 6 do 12 miesięcy) <u>Okres obserwacji:</u> Co najmniej 12 mies. Dane zbierano w 3 punktach czasowych: w momencie diagnozy (punkt czasowy 0) oraz 6 i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia	różnica była IS (zarówno względem rozpoczęcia badania, jak i między 6 a 12 mies.). Mediana CMT w 6. i 12. mies. była niższa w grupie stosującej RAN w porównaniu do BEW. W grupie stosującej BEW IS więcej pacjentów poddano ratunkowej fotokoagulacji laserowej w okresie obserwacji (66,3% vs 29,9%, p<0,001).
Ciulla 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> nie wskazano	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne, obserwacyjne – wykorzystano rekordy medyczne z Vestrum Health Retina Database, Naperville, Illinois (dane od 350 specjalistów ze stanów zjednoczonych) <u>Pacjenci:</u> Dorośli pacjenci z obrzękiem płamki żółtej (ME) w przebiegu RVO leczeni anty-VEGF w pierwszej linii terapii (15 613 oczu). <u>Mediana okresu obserwacji:</u> Retrospektywnie oceniano wyniki ostrości wzroku (VA) uzyskiwane w okresie 6 i 12 mies. pomiędzy styczniem 2013 i październikiem 2019 roku.	Celem badania była ocena ostrości wzroku pacjentów leczonych czynnikami anty-VEGF z powodu obrzęku płamki żółtej spowodowanej RVO. Po 6 miesiącach, w grupie 8 876 oczu z obrzękiem płamki żółtej związanym z zatorom żyły środkowej siatkówki (BRVO), po średnio 4,5 wstrzyknięciach anty-VEGF, ostrość wzroku (VA) wzrosła o 9,4 litery (95%CI: 8,94; 9,78, p<0,001), w porównaniu do wyjściowej wartości 55,1 liter. W grupie 6 737 oczu z obrzękiem płamki związanym z zatorom gałęzi żyły środkowej siatkówki (CRVO), po średnio 4,6 wstrzyknięciach anty-VEGF w ciągu 6 miesięcy, VA poprawiła się o 9,2 litery (95%CI: 8,50; 9,87, p<0,001) w porównaniu do wyjściowej wartości 37,2 litery. Po roku korzyści w zakresie VA były podobne w obydwu grupach chorych (BRVO: 7,4 wstrzyknięcia, +8,1 litery, 95%CI: 7,55; 8,57, p<0,001; CRVO: 7,6 wstrzyknięcia, +7,1 litery, 95% CI 6,31; +7,95, p<0,001). Po 6 miesiącach i po 1 roku średni wzrost liczby liter zwiększał się wraz z liczbą wstrzyknięć anty-VEGF. Oczy pacjentów z początkową VA wynoszącą 20/40 lub lepszą miały tendencję do pogorszenia VA po roku.

Skróty: CRVO – zator gałęzi żyły środkowej siatkówki; CMO – torbielowaty obrzęk płamki żółtej (ang. Cystoid macular oedema); BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity); OCT – optyczna koherentna tomografia komputerowa (ang. optical coherence tomography); CMT – centralna grubość płamki żółtej, ang. central macular thickness); BEW – bewacyzumab; RAN – ranibizumab; ME – obrzęk płamki żółtej; VA – ostrość wzroku; VALS – ostrość wzroku (VA) w skali literowej

8. Wpływ na budżet płatnika

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ leki zawierające bewacyzumab, w zakresie wskazań okulistycznych są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.70. W poniższej tabeli wskazano produkty lecznicze zawierające substancję czynną bewacyzumab dostępne w programie B.70.

Tabela 17. Produkty bewacyzumabu finansowane obecnie w programie B.70 (Obwieszczenia MZ)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	CZN [zł]	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	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	bezpłatny	0
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030		420,00	453,60	480,82	480,82	bezpłatny	0
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863		501,35	541,46	573,94	480,82	bezpłatny	0
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332		422,50	456,30	483,68	480,82	bezpłatny	0
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044		275,00	297,00	314,82	314,82	bezpłatny	0

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniodawcy

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

8.2.1. Założenia

Celem analizy

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii bewacyzumem w leczeniu obrzęku plamki wtórnej do CRVO i BRVO, u osób spełniających kryteria do proponowanego rozszerzenia programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z CRVO i BRVO (ICD-10: H34)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Warunki objęcia finansowaniem

W ramach proponowanego programu lekowego B.70, w obrębie istniejącej grupy limitowej 1095.0, Leki p- nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab.

Scenariusze

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której bewacyzumab zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowany w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego w ramach programu B.70. Zgodnie z opinią prof. Marka Rękasa założono, że u 10% pacjentów spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, bewacyzumab stosowany jest w ramach JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” a pozostali pacjenci otrzymują terapię w sektorze prywatnym.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której bewacyzumab jest finansowany w leczeniu CRVO i BRVO, a pacjenci leczeni dotychczas w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 rozpoczną leczenie w programie lekowym. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym B.70 i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

8.2.2. Dane wejściowe

Populacja

W ramach oszacowań liczebności populacji z pacjentów z obrzękiem CRVO i BRVO spełniających zaproponowane kryteria włączenia do programu przyjęto dane przekazane w opinii Konsultanta Krajowego prof. Marka Rękasa, który liczbę pacjentów spełniających zawarte w programie kryteria kwalifikacji oszacował na odpowiednio 1500 i 3000 pacjentów z BRVO i CRVO.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego przyjęto również, że *choroba najczęściej dotyczy jednego oka 98% pacjentów. RVO ma charakter incydentu z konsekwencjami, bardzo rzadko może wystąpić w obu oczach pacjentów.*

Tabela 18. Liczba pacjentów scenariuszu istniejącym i nowym uwzględniona w oszacowaniach

Rok	Podział pacjentów	Liczba pacjentów leczonych bewacyzumabem
Scenariusz "istniejący" - zakładający brak refundacji bewacyzumabu w ramach proponowanego programu		
450 (leczenie w ramach JGP B84)		
Scenariusz "nowy" - zakładający refundację bewacyzumabu w ramach proponowanego programu		
1 rok	Nowi pacjenci	4 050
	Kontynuujący	450 (pacjenci z JGP B84)
2 rok	Nowi pacjenci	500
	Kontynuujący	4 500

Koszty

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne związane z realizacją programu lekowego:

- koszty wnioskowanej technologii (bewacyzumab);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty podania leku w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego.

Koszty bewacyzumabu

Koszt terapii BEW w PL oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ. Ponadto, przedstawiono wariant z RSS przyjmując założenie, iż w przypadku rozszerzenia programu B.70, realne ceny BEW pozostaną zgodne z realnymi cenami produktów zawierających substancję czynną bewacyzumab (produkty: Abevmy, Alymsys, Mvasi, Oyavas, Vegzelma) finansowanymi w programie B.70 dla leczenia DME.

Na podstawie Obwieszczenia MZ, średni koszt NFZ na jedno podanie substancji czynnej (1,25 mg) oszacowano na 5,60 zł.

Szacując koszt substancji czynnej przyjęto założenie, że płatnik publiczny pokrywa jedynie koszty wykorzystanej substancji czynnej.

W scenariusz istniejącym, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, wycena grupy JGP B84 („Małe zabiegi witreoretinalne”), świadczenie obejmuje podanie preparatów anty VEGF w ramach procedury ICD-9: 99.293 „Wstrzyknięcie rekombinowanych białek” (nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego)).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio kosztów BEW rozliczanych w ramach grupy JGP B84 („Małe zabiegi witreoretinalne”) jako koszt BEW oraz koszt iniekcji doszkliskowej w obliczeniach przyjęto średnią wartość świadczeń rozliczoną w ramach JGP B84 dla kodu ICD-10 H34 w 2023 r. oszacowaną na podstawie danych NFZ – ok. 780 zł.

- Dawkowanie i czas trwania terapii

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg (0,05 ml na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe). Na podstawie dawkowania zaprezentowanego w tabeli wyznaczono przeciętną roczną liczbę podań leku w pierwszym i drugim roku refundacji. W wariantcie podstawowym konserwatywnie założono, że średnia liczba iniekcji BEW w pierwszym roku będzie wynosiła około 9 podań na pacjenta oraz 2 w drugim (podanie co 28 dni w fazie nasycenia oraz wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami o 2 tyg.).

Dodatkowo przedstawiono również następujące warianty dot. liczby podań BEW:

WAR 1: 6 podań w pierwszym i 3 drugim roku terapii (zgodnie z opinią prof. M. Rękasa)

WAR 2. w wariantcie maksymalnym przyjęto, że leczenie BEW kontynuowane jest w odstępach 28 dni przez 11 kolejnych miesięcy.

U pacjentów z JGP B84 kontynuujących leczenie BEW w ramach B.70 przyjęto, iż średnia liczba dawek podana w ramach JGP wynosi 6, a w ramach PL 5.

Tabela 19. Schemat dawkowania bewacyzumabu proponowany w ramach projektu programu lekowego.

Substancja	Schemat dawkowania
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none">• Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe. <p>2) Leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące (faza nasycenia).</p> <ul style="list-style-type: none">• Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych odstęp pomiędzy dawkami po fazie nasycenia może pozostać comiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według schematu dawkowania „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”), w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.• W przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent;• W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych po pierwszych 5 iniekcjach bewacyzumabu odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki od zaprzestania podawania serii iniekcji początkowych leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym.</p> <p>Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki zgłasza lekarz prowadzący.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p>

Substancja	Schemat dawkowania
	Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.

- Koszty podania leku w ramach programu lekowego

W ramach podania leków uwzględniono koszty obowiązujące obecnie w programie B.70, tj.: koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oraz koszt podania iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym.

Założono, iż koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym będzie rozliczany w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* wynosi 108,16 PLN.

Ponadto w przypadku podania iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym przyjęto, iż koszt tej procedury będzie rozliczany w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta z trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* wynosi 378,56 PLN¹⁴.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne świadczenia dla programu B.70 z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.

Tabela 20. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.170

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)*	108,16	1,00	108,16	Zarządzenie nr 109/2024/DGL
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym (5.08.07.0000018)*	378,56	1,00	378,56	

*W przypadku realizacji programu "Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki" rozliczenie, o którym mowa w ust. 1, dokonywane jest:

- 1) jednorazowo przy kwalifikacji – w oparciu o świadczenia o kodach 5.08.08.0000156 w przypadku pacjentów pozytywnie zakwalifikowanych do programu lekowego;
- 2) każdorazowo przed podaniem leku – w oparciu o świadczenia o kodach 5.08.08.0000157.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne (zarządzenie nr 109/2024/DGL) dotyczącym leczenia AMD. W ramach monitorowania w programie lekowym występują 2 świadczenia:

- Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – AMD – kwalifikacja (5.08.08.0000156) – ryczałt roczny (punkty): 409;
- Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – AMD – monitorowanie (5.08.08.0000157) - ryczałt roczny (punkty): 205.

Szczegółowe koszty powyższych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – AMD, DME – kwalifikacja (5.08.08.0000154, 5.08.08.0000156)*	409	1,00	409,00	Zarządzenie nr 109/2024/DGL
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z chorobami siatkówki – AMD – monitorowanie (5.08.08.0000155)	205		205,00	
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338		338,00	

¹⁴ przyjęto wycenę za 1 punkt równą 1 PLN

* koszt jednorazowy dla pacjentów rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego B.70

8.3. Wyniki

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w leczeniu BRVO i CRVO w ramach proponowanego programu lekowego, zarówno z uwzględnieniem RSS i bez RSS, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” wzrosną o 24,0 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 8,4 mln PLN w drugim roku refundacji.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych wariantów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22. Prognozowane koszty w horyzoncie 2-letnim, perspektywa płatnika publicznego, koszt bewacyzumabu na podstawie danych z Obwieszczenia MZ [PLN]

Koszty	I rok	II rok
Scenariusz istniejący - zakładający brak zmian w PL		
Ogółem	2 148 120	0
Scenariusz zakładający wprowadzenie omawianych zmian w PL		
podstawowy	26 122 994,3	8 430 818
WAR 1	19 476 158,3	11 116 590,4
WAR 2	32 031 694,1	1 687 838
Koszty inkrementalne		
podstawowy	23 974 874,3	8 430 818
WAR 1	17 328 038,3	11 116 590,4
WAR 2	29 883 574,1	1 687 838

Tabela 23. Prognozowane koszty w horyzoncie 2-letnim, perspektywa płatnika publicznego, koszt bewacyzumabu z RSS [PLN]

Koszty	I rok	II rok
Scenariusz istniejący - zakładający brak zmian w PL		
Ogółem		
Scenariusz zakładający wprowadzenie omawianych zmian w PL		
podstawowy		
WAR1		
WAR 2		
Koszty inkrementalne		
podstawowy	23 902 923,1	8 405 719
WAR 1	1 727 676,4	11 083 124,7
WAR 2	29 793 216,7	16 85 979

Ograniczenia

- Niepewność w zakresie liczebności docelowej - oszacowanie liczebności pacjentów oparto o opinię ekspercką.
- Brak danych dot. liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem w sektorze prywatnym i w ramach JGP B84.
- Liczbę iniekcji BEW oszacowano na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz opinii eksperckiej. Ze względu na indywidualny dobór dawkowania, w rzeczywistych warunkach liczba iniekcji przyjętych w programie może być inna. Niemniej, założenia przyjęte w oszacowaniach mają charakter konserwatywny;

- Koszt w scenariuszu istniejącym oszacowano uwzględniając średnią wartość świadczeń rozliczoną w ramach JGP B84 dla kodu H34 w 2023 roku. W rzeczywistych warunkach, przy uwzględnieniu np. kosztów związanych z monitorowaniem i diagnostyką pełna wartość świadczeń rozliczona w leczeniu pacjentów w programie może być wyższa.

9. Uwagi do programu lekowego

W ramach przygotowywania raportu wystąpiono również o uwagi do proponowanego programu lekowego. Zestawienie uwag dot. zapisów proponowanego programu lekowego otrzymanych od ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Uwagi do proponowanego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

Prof. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Kryteria kwalifikacji	
<p>We wstępie programu zmieniłem zapis: W programie finansuje się leczenie CRVO - na zapis: W programie finansuje się leczenie CRVO i BRVO.</p> <p>A. Zmiana zapisu w pkt 2. na następujący: Obrzęk siatkówki wtórny do CRVO i BRVO zdiagnozowanym w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia choroby. Argumentacja: Choroba się zaczyna i nie każdy pacjent musi być włączony do programu. Dzieje się tak tylko, gdy wystąpi obrzęk siatkówki.</p> <p>B. Utrzymanie zapisów w pkt.9 Brak neowaskularyzacji tęczówki;</p> <p>C. Utrzymanie zapisów w pkt.10 Brak jaskry neowaskularnej;</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uwaga na literówce, powtórzenia, kalki z poprzednich programów. 2. Uwaga główna: czy chodzi o leczenie obrzęku siatkówki wtórnego do RVO, czy też samego RVO – n.p. w kontekście zapobiegania neowaskularyzacji? Sądzę, że ten program dotyczy obrzęku siatkówki wtórnego do RVO i to trzeba wyraźnie zaznaczyć. Pozostałe przypadki bez obrzęku można leczyć w grupie B84, nie są tak liczne. Z kolei, jeżeli tworzymy program leczenia obrzęku siatkówki w RVO to konieczne jest uwzględnienie switcha na np. aflibercept oraz na Ozurdex, w przypadkach, kiedy bewacyzumab jest nieskuteczny. Dodatkowo, dopuściłbym Ozurdex w wypadkach, kiedy podanie anty VEGF jest przeciwwskazane (zawał, udar w ciągu ostatnich 6 mies.) oraz w przypadkach z pseudofakcją, jeżeli mamy cechy nasilonego stanu zapalnego w OCT (ogniska hiperrefleksyjne w siatkówce sensorycznej). 3. W programie „finansuje się leczenie CRVO”, a gdzie wzmianka o BRVO? 4. Wymieniony jest tylko bewacyzumab, a dalej jest mowa też o afliberceptcie (3 kolumna monitorowanie leczenia) . To chyba kalka z poprzedniej wersji programu? Czy program dotyczy tylko bewacyzumabu ? (początek, kolumna 1)
Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych	
<p>Bez uwag</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> a. Neowaskularyzacja tęczówki nie powinna być przeciwwskazaniem do tego leczenia. b. Kryteria uszkodzenia zewnętrznych warstw siatkówki albo powinny być określone szczegółowo, albo, za czym jestem, należy pozostawić po prostu kryterium ostrości wzroku – wartość 0.05 jako najniższa jest akceptowalna. Zwykle uszkodzenie siatkówki skojarzone jest z niską ostrością wzroku i to jest obiektywny punkt do oceny. Z kolei ocenianie zakresu zaniku i/lub bliznowacenia jest subiektywne. Kryterium BCVA 0.05 wystarczy. c. Makulopatia niedokrwienna – niekoniecznie, jeżeli ma dobrą ostrość wzroku.
Określenie okresu leczenia w programie lub zmiana leczenia	
<p>Zmiana zapisu w poniższym wątku pozostała część bez uwag Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia lub wyłączeniu pacjenta z programu i skierowania do leczenia lekami steroidowymi w ramach RDTL. Argumentacja: Obecnie w programie jest jeden lek więc zespół może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia lub wyłączeniu z leczenia i skierowaniu do drugiej linii leczenia steroidami obecnie tylko w RDTL</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena skuteczności leczenia po 11 zastrzykach – dlaczego nie np. po roku?

Prof. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Kryteria wyłączenia	
Bez uwag	1. Wyłączenie: z programu: głównie kryterium BCVA 0.05 wystarczy; ocena morfologii dołka drugorzędna (jak w kryteriach kwalifikacji)
Schematy dawkowania leków w programie	
Bez uwag	1. Schemat dawkowania – proponuję używać określenia dawka inicjująca nie nasycająca 2. Leczenie inicjująca ma trwać 3 miesiące a ocena skuteczności ma nastąpić po 5 miesiącach. Z kolei wydłużanie odstępów ma następować po 5 miesiącach. To w sumie oznacza, że dawka inicjująca to 5 iniekcji a nie trzy. To chyba pomyłka. Proponuję 5 iniekcji.
Badania przy kwalifikacji	
Bez uwag	1. Badania przy kwalifikacji. Angiografia fluoresceinowa nie powinna zostać zastąpiona przez angio-OCT (chyba, że są przeciwwskazania do jej wykonania). Chodzi o obszar skanowania (mały w przypadku angio-OCT) oraz obszary obwodowej hipoperfuzji, niewidoczne dobrze w angio-OCT. No i w konsekwencji o kwalifikację do obwodowej fotokoagulacji, którą należy prowadzić równolegle, jak zaznaczono w zapisach.
Monitorowanie leczenia	
Zmiana zapisu w pkt. 1 na następujący badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania: Argumentacja: usunięto niepoprawną nazwę leku- mamy tylko jeden lek w programie- nazwa nie była prawidłowa	1. Monitorowanie leczenia: angio-OCT włączyłbym jako obowiązkowe, chyba, że nie można go wykonać (zwykle słaba współpraca pacjenta). Chodzi o ocenę krążenia obocznego.
Monitorowanie programu	
Bez uwag	-

10. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4504.415.2024.EB (data wpływu do AOTMiT 01.01.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących rozszerzenia zapisów programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H.36.0) o zapisy dotyczące leczenia CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) bewacyzumabem (jako kolejna część programu, tj. część C) oraz oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W piśmie zlecającym wskazano prośbę o ocenę zasadności wprowadzenia przedmiotowych modyfikacji wraz z oszacowaniem populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, jak również do zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Do zlecenia dołączono proponowane zapisy nowej części programu lekowego B.70 oraz pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa.

Opis problemu zdrowotnego

Niedrożność żył siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*) jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób starszych i drugą najczęstszą chorobą naczyniową siatkówki po retinopatii cukrzycowej. Istnieją dwa typy, sklasyfikowane zgodnie z miejscem okluzji: w centralnym RVO (CRVO, ang. *central retinal vein occlusion*) okluzja znajduje się w blaszce sitowej nerwu wzrokowego lub proksymalnie do niej, gdzie centralna żyła siatkówki wychodzi z oka. CRVO dzieli się dalej na kategorie perfundowane (bez niedokrwienia) i nieperfundowane (niedokrwienne).

BRVO definiowane jest jako zamknięcie żyły w dowolnej gałęzi żyły środkowej siatkówki. Okluzje występujące w proksymalnej części pnia żyły środkowej siatkówki skutkują niedrożnością żyły półsiatkówkowej (HRVO, ang. *hemi retinal vein occlusion*), która jest uważana za podtyp CRVO lub BRVO.

Szacuje się, że na całym świecie 28 mln ludzi cierpi na RVO, a częstość występowania wynosi 1,63%. W Europie uważa się, że 0,7% osób w wieku 55 lat i starszych ma RVO. Dane z USA wskazują, że w 2008 r. częstość występowania nowych przypadków CRVO wynosiło 500 na 100 000 mieszkańców, a w przypadku BRVO 1 800 na 100 000 mieszkańców. Dane australijskie sugerują, że częstość występowania RVO wynosi 0,7% u osób w wieku poniżej 60 lat; 1,2% u osób w wieku 60-69 lat; 2,1% u osób w wieku 70-79 lat i wzrasta do 4,6% u osób w wieku 80 lat i starszych.

Szacuje się że, w 85% przypadkach BRVO i 75% CRVO rozwija się MO w ciągu 2 miesięcy od diagnozy, podczas gdy u 50% przypadków pacjentów z BRVO i 100% CRVO odnotowywane jest upośledzenia wzroku z powodu MO.

Opinie ekspertów

Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dz. okulistyki, określił, że terapia z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych preparatami anty-VEGF stanowi podstawową metodę leczenia CRVO i BRVO. Dodatkowo Ekspert wskazał, że leczenie CRVO i BRVO w Polsce finansowane jest w ramach hospitalizacji w JGP B84 oraz w przypadku konieczności zmiany leków związanej z brakiem skuteczności na steroidy możliwe jest terapia Ozurdexem w ramach RDTL.

Dr hab. n. med. Maciej Gawęcki, Konsultant Wojewódzki w dz. okulistyki, również wskazał, że główną metodą leczenia obrzęku plamki wtórnego do RVO stanowią iniekcje doszklistkowe preparatami anty-VEGF.

Pani Małgorzata Pacholec, Prezes Stowarzyszenia AMD Polska, wskazała na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą: Sangroongruangsri 2019, oraz 3 badania RCT, BRVO, SCORE2, które obejmowały wnioskowane wskazanie. Ponadto przedstawiono wyniki 2 badań retrospektywnych typu real-world: Pereira 2017 oraz Ciulla 2020.

W przeglądzie Sangroongruangsri 2018, którego celem było m. in. porównanie skuteczności bewacyzumabu, ranibizumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku plamki żółtej wtórnego do RVO, nie wykazano IS różnic w poprawie BCVA i reedukacji CMT między ocenianymi interwencjami w leczeniu krótkoterminowym.

Badania RCT

Badanie LEAVO stanowiło trójramienne, podwójnie zaślepienie RCT typu non-inferiority oceniającym skuteczność doszklistkowego podania leków anti-VEGF w leczeniu obrzęku plamki powstałym w następstwie zamknięcia żyły środkowej siatkówki. W terapii stosowano doszklistkowe wstrzyknięcia ranibizumabu (n= 155), afliberceptu (n= 154) lub bewacyzumabu (n= 154).

Badanie nie było w stanie wykazać, że bewacyzumab był nie gorszy od ranibizumabu i od afliberceptu. W odniesieniu do porównania afliberceptu i ranibizumabu hipoteza non-inferiority została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa.

W analizie kosztów-użyteczności oszacowano, że bewacyzumab był najbardziej opłacalnym leczeniem wśród ocenianych terapii.

W ramach wniosków płynących z badania autorzy wskazują, że aflibercept nie jest gorszy od ranibizumabu. Nie można jednak wnioskować, że bewacyzumab jest gorszy od ranibizumabu i afliberceptu o 5 liter ostrości wzroku.

Celem badania BRVO było porównanie skuteczności doszklistkowych wstrzyknięć bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z niedrożności żył siatkówki (RVO). W badaniu wykazano, że comiesięczne wstrzyknięcie bewacyzumabu nie jest technologią gorszą od comiesięcznego podania ranibizumabu w leczeniu ME wynikającego z RVO. Odsetek pacjentów ze stabilnym wynikiem (utrata lub poprawa <15 liter w stosunku do wartości wyjściowej), z utratą ostrości widzenia (utrata ≥15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) i z poprawą wyniku (poprawa ≥15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) nie różnił się między leczonymi grupami (p=0,684). Centralna grubość siatkówki uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej do 6 miesięcy po leczeniu bewacyzumabem o 287,0±231,3 μm i ranibizumabem o 300,8±224,8 μm (p=0,694).

W zakresie bezpieczeństwa nie stwierdzono IS różnicy między badanymi grupami w liczbie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (p=0,505) i ciężkie zdarzenia niepożądane (p=0,509). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu MedDRA były istotnie różne między bewacyzumabem a ranibizumabem tylko w przypadku zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (29/140 (20,7%) vs 15/140 (10,7%); (p=0,030).

Celem badania SCORE2 było porównanie skuteczności doszklistkowych wstrzyknięć bewacyzumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z CRVO i hemi-CRVO. Średnia wartość ostrości wzroku (VA) w skali literowej (VALS) uległa poprawie z 50,3 na początku badania do 64,1 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie afliberceptu oraz poprawiła się z 50,4 na początku badania do 62,3 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie bewacyzumabu. Po 6 mies. terapii bewacyzumab był niegorszy od afliberceptu. W obu grupach uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie grubości centralnego podpoła SD-OCT od wartości wyjściowej do 6. miesiąca. Nie uzyskano IS różnicy w zakresie zmiany średniej grubości centralnego podpoła w przypadku leczenia bewacyzumabem vs aflibercept w okresie 6 miesięcy. Różnica wyniosła 49,3 μm (95% CI: 1,93 do 96,74 μm; p = 0,83).

Zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły u 98 (53,8%) pacjentów leczonych bewacyzumabem i 82 (45,6%) pacjentów leczonych afliberceptem. Łączna liczba zdarzeń niepożądanych w grupie bewacyzumabu wyniosła 263, a w grupie afliberceptu 184.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów (14 [7,7%] w grupie bewacyzumabu i 14 [7,8%] w grupie afliberceptu) (liczba zdarzeń; 25 vs 18).

Większość zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu występowała rzadko (pojedyncze zdarzenia występowały u mniej niż 5% pacjentów).

Badania typu real-world

Wyniki badań Pereira 2017 wskazują na skuteczność ranibizumabu i bewacyzumabu w poprawie BCVA oraz redukcji mediany CMT. Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami leczonymi danymi preparatami anti-

VEGF w poprawie BCVA. Natomiast wykazano IS różnicę w redukcji grubości siatkówki na korzyść ranibizumabu.

Badanie Ciulla 2020 wskazuje na skuteczność preparatów anti-VEGF (stosowanych w pierwszej linii terapii) w poprawie ostrości wzroku, u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Celem oszacowań była ocena skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii bewacyzumem w leczeniu obrzęku plamki wtórnego do CRVO i BRVO, u osób spełniających kryteria do proponowanego rozszerzenia programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z CRVO i BRVO (ICD-10: H34)”.

W oszacowaniach przyjęto, że scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której bewacyzumab zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowany w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego w ramach programu B.70. Zgodnie z opinią prof. Marka Rękasa założono, że u 10% pacjentów spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, bewacyzumab stosowany jest w ramach JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”, a pozostali pacjenci otrzymują terapię w sektorze prywatnym.

W scenariuszu nowym założono, że bewacyzumab jest finansowany w leczeniu CRVO i BRVO, a pacjenci leczeni dotychczas w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 rozpoczną leczenie w programie lekowym B.70.

Zgodnie przeprowadzonymi oszacowaniami, w przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w leczeniu BRVO i CRVO w ramach proponowanego programu lekowego, zarówno z uwzględnieniem RSS i bez RSS, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” wzrosną o 24,0 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 8,4 mln PLN w drugim roku refundacji.

Uwagi do programu lekowego

Opinie ekspertów w zakresie dotyczącym kryteriów kwalifikacji do programu lekowego nie są spójne, np. prof. Marek Rękas wskazuje na potrzebę utrzymania zapisów o braku neowaskularyzacji tęczówki i braku jaskry neowaskularyzacyjnej, natomiast prof. Maciej Gawęcki uważa, że neowaskularyzacja tęczówki nie powinna być przeciwwskazaniem do tego leczenia.

Ponadto prof. Gawęcki wskazuje wątpliwości dotyczące wskazania – leczenie obrzęku plamki wtórnego do RVO, czy też samego RVO – np.: w kontekście zapobiegania neowaskularyzacji. Wskazuje ponadto konieczność doprecyzowania zapisów dot. kryteriów, w których istotnym parametrem jest ostrość widzenia, ustalenia dawkowania i czasu oceny skuteczności leczenia, ustalenia badań przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia oraz potrzebę rozszerzenia proponowanego programu o inne leki, które mogłyby być stosowane w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności leczenia bewacyzumabem.

11. Źródła

Wytyczne kliniczne	
RCO 2022	Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. Royal College of Ophthalmologists; 2022. https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/retinal-vein-occlusion-rvo-guidelines/ .
EURETINA 2019	Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for The Management Of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). <i>Ophthalmologica</i> . 2019; 242:123–62.
AAO 2019	Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Retinal vein occlusions preferred practice Pattern®. <i>Ophthalmology</i> . 2020; 127:P288–320.
CEC 2015	Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et al. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian Expert Consensus. <i>Ophthalmologica</i> . 2015; 234:6–25.
Przeglądy systematyczne	
Cornish 2023	Cornish EE, Zagora SL, Spooner K, Fraser-Bell S. Management of macular oedema due to retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review and meta-analysis. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> . 2023 May-Jun;51(4):313-338. doi: 10.1111/ceo.14225.
Sangroongruangrsi 2018	Sangroongruangrsi S., Ratanapakorn, T., Wu, O., Anothaisintawee, T., & Chaikledkaew, U. (2018). Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> , 11(9), 903–916. https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1507735
Badania kliniczne	
Vader 2020	Vader MJC, Schauwvlieghe AME, Verbraak FD, et al. Comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab in patients with retinal vein occlusion: the bevacizumab to ranibizumab in retinal vein occlusions (BRVO) study, a randomized trial. <i>Ophthalmol Retina</i> . 2020;4(6):576-587.
Scott 2017	Scott IU, Vanveldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion. <i>JAMA</i> . 2017; 317(20):2072-2087.
Hykin 2021	Hykin P, Prevost AT, Sivaprasad S, et al. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept versus bevacizumab for macular oedema due to central retinal vein occlusion: the LEAVO noninferiority three-arm RCT. <i>Health Technol Assess</i> . 2021;25(38): 1-196.
Badania obserwacyjne	
Ciulla 2020	Ciulla T, Pollack JS, Williams DF, Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in macular oedema due to retinal vein occlusion: a real-world analysis of 15 613 patient eyes <i>Br J Ophthalmol</i> 2021;105:1696–1704
Pereira 2017	Vaz-Pereira S, Marques IP, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R. Real-World Outcomes of Anti-VEGF Treatment for Retinal Vein Occlusion in Portugal. <i>Eur J Ophthalmol</i> . 2017 Nov 8;27(6):756-761. doi: 10.5301/ejo.5000943. PMID: 28315518.
Inne	
AAO 2024a	Shah V A, Tripathy K, Gill M K, et. al. al. American Academy of Ophthalmology, EyeWiki. Central Retinal Vein Occlusion. 2024. Pobrane z: https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#cite_note-1-4 , dostęp 02.01.2025 r.
AAO 2024b	Abdelaziz M, Tripathy K, Hsu J, et. al. American Academy of Ophthalmology, EyeWiki. Branch Retinal Vein Occlusion. 2024. Pobrane z: https://eyewiki.org/Branch_Retinal_Vein_Occlusion#cite_note-0-3 , dostęp 02.01.2025 r.
MP 2014a	Karska-Basta I. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Postępowanie w zamknięciu żyły środkowej siatkówki (CRVO). 2014. Pobrane z: https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/show?id=100766 , dostęp 02.01.2025 r.
MP 2014b	Karska-Basta I. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Postępowanie w zamknięciu gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO). 2014. Pobrane z: https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/show.html?id=100765 , dostęp 02.01.2025 r.

12. Załączniki

12.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla bewacyzumabu we wskazaniach CRVO i BRVO (data wyszukiwania: 30.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Bevacizumab[Title/Abstract]	22 253
2	Bevacizumab[MeSH Terms]	15 285
3	Bevacizumab-awwb[Title/Abstract]	16
4	Bevacizumab-awwb[MeSH Terms]	15 285
5	Bevacizumab awwb[Title/Abstract]	16
6	Bevacizumab awwb[MeSH Terms]	15 285
7	(((((Abevmy[Title/Abstract]) OR (Almysys[Title/Abstract])) OR (Avzivi[Title/Abstract])) OR (Aybintio[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Zirabev[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])	1 758
8	((((Bevacizumab[Title/Abstract]) OR (Bevacizumab[MeSH Terms])) OR (Bevacizumab-awwb[Title/Abstract])) OR (Bevacizumab-awwb[MeSH Terms])) OR ((((((Abevmy[Title/Abstract]) OR (Almysys[Title/Abstract])) OR (Avzivi[Title/Abstract])) OR (Aybintio[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Zirabev[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract]))	25 103
9	central retinal vein occlusion[Title/Abstract]	2 605
10	(central retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (CRVO[Title/Abstract])	2 872
11	((central[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract]) AND (occlusion[Title/Abstract])	4
12	central retinal vein occlusion[MeSH Terms]	5 251
13	((central retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (CRVO[Title/Abstract])) OR (((central[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (central retinal vein occlusion[MeSH Terms])	6 700
14	branch retinal vein occlusion[Title/Abstract]	1 789
15	(branch retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (BRVO[Title/Abstract])	2 010
16	((branch[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract]) AND (occlusion[Title/Abstract])	2 441
17	branch retinal vein occlusion[MeSH Terms]	5 251
18	((branch retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (BRVO[Title/Abstract])) OR (((branch[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (branch retinal vein occlusion[MeSH Terms])	6 036
19	((central retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (CRVO[Title/Abstract])) OR (((central[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (central retinal vein occlusion[MeSH Terms]) OR (((branch retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (BRVO[Title/Abstract])) OR (((branch[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (branch retinal vein occlusion[MeSH Terms]))	7 084
20	(((((Bevacizumab[Title/Abstract]) OR (Bevacizumab[MeSH Terms])) OR (Bevacizumab-awwb[Title/Abstract])) OR (Bevacizumab-awwb[MeSH Terms])) OR ((((((Abevmy[Title/Abstract]) OR (Almysys[Title/Abstract])) OR (Avzivi[Title/Abstract])) OR (Aybintio[Title/Abstract])) OR (Mvasi[Title/Abstract])) OR (Oyavas[Title/Abstract])) OR (Vegzelma[Title/Abstract])) OR (Zirabev[Title/Abstract])) OR (Avastin[Title/Abstract])) AND (((central retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (CRVO[Title/Abstract])) OR (((central[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (central retinal vein occlusion[MeSH Terms])) OR (((branch retinal vein occlusion[Title/Abstract]) OR (BRVO[Title/Abstract])) OR (((branch[Title/Abstract]) AND (retinal[Title/Abstract])) AND (vein[Title/Abstract])) AND (occlusion[Title/Abstract])) OR (branch retinal vein occlusion[MeSH Terms]))	786

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla bewacyzumabu we wskazaniach CRVO i BRVO (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Bevacizumab.ab,kw,ti.	41 014
2	exp bevacizumab/	81 386
3	Abevmy.ab,kw,ti.	3
4	Avzivi.ab,kw,ti.	0
5	Aybintio.ab,kw,ti.	1
6	Mvasi.ab,kw,ti.	28
7	Vegzelma.ab,kw,ti.	1
8	Zirabev.ab,kw,ti.	13
9	Avastin.ab,kw,ti.	2 870
10	Bevacizumab-awwb.ab,kw,ti.	32
11	bevacizumab awwb.ab,kw,ti.	32
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	83 986
13	exp central retina vein occlusion/	4 303
14	central retinal vein occlusion.ab,kw,ti.	3 441
15	CRVO.ab,kw,ti.	2 111
16	13 or 14 or 15	5 325
17	Central.ab,kw,ti.	1 365 408
18	Retinal.ab,kw,ti.	246 300
19	Vein.ab,kw,ti.	330 422
20	Occlusion.ab,kw,ti.	246 087
21	17 and 18 and 19 and 20	5 220
22	16 or 21	6 689
23	exp branch retinal vein occlusion/	2 303
24	branch retinal vein occlusion.ab,kw,ti.	2 456
25	BRVO.ab,kw,ti.	1 792
26	23 or 24 or 25	3 544
27	Branch.ab,kw,ti.	125 144
28	18 and 19 and 20 and 27	3 280
29	26 or 28	4 089
30	22 or 29	8 456
31	12 and 30	1 302

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla bewacyzumabu we wskazaniach CRVO i BRVO (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Bevacizumab	8 246
#2	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	3 127
#3	Abevmy	2
#4	Alymsys	1
#5	Avzivi	0
#6	Aybintio	2

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Mvasi	7
#8	Oyavas	1
#9	Vegzelma	1
#10	Zirabev	3
#11	Avastin	1 019
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	8 329
#13	central retinal vein occlusion	1 112
#14	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	486
#15	CRVO	328
#16	central	2 240 401
#17	#16 and #14	486
#18	#13 or #15 or #17	1 119
#19	branch retinal vein occlusion	453
#20	BRVO	303
#21	branch	8 433
#22	#21 and #14	213
#23	#19 or #20 or #22	467
#24	#18 or #23	1 123
#25	#12 and #24	222