



IGNORANTIA NOCET

LUCENTIS[®] (RANIBIZUMAB) W LECZENIU CHORÓB PLAMKI

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 21 marca 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

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








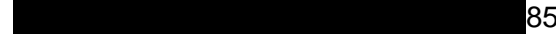







Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
1. Cel analizy.....	11
2. Problem zdrowotny	11
2.1. Populacja docelowa	11
2.2. Definicja i klasyfikacja	12
2.2.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	12
2.2.2. [REDACTED]	12
2.2.3. [REDACTED]	[REDACTED]
2.2.4. [REDACTED]	13
2.3. Epidemiologia	13
2.3.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	13
2.3.2. [REDACTED]	[REDACTED]
2.3.3. [REDACTED]	15
2.3.4. [REDACTED]	[REDACTED]
2.3.5. [REDACTED]	18
2.3.6. [REDACTED]	[REDACTED]
2.3.7. [REDACTED]	20
2.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	21
2.4.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	21
2.4.2. [REDACTED]	22

2.4.3.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	22
2.4.4.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	22
2.5.	Patomechanizm	23
2.5.1.	Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	23
2.5.2.	[REDACTED]	24
2.5.3.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	25
2.5.4.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	25
2.6.	Objawy	26
2.6.1.	Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	26
2.6.2.	[REDACTED]	26
2.6.3.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	28
2.6.4.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	29
2.7.	Rozpoznanie	29
2.7.1.	Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	29
2.7.2.	[REDACTED]	30
2.7.3.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	30
2.7.4.	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	31

2.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	31
2.8.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	31
2.8.2. [REDACTED]	31
2.8.3. [REDACTED]	32
2.8.4. [REDACTED]	32
2.9. Leczenie	33
2.9.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	33
2.9.2. [REDACTED]	34
2.9.3. [REDACTED]	36
2.9.4. [REDACTED]	37
2.10. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorób plamki.....	39
2.10.1. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem	39
2.10.2. [REDACTED]	47
2.10.3. [REDACTED]	53
2.10.4. [REDACTED]	60
2.11. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorób plamki.....	62
2.11.1. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem	62

2.11.2.		70
2.11.3.	 	75
2.11.4.	 	79
2.12. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorób plamki.....		81
2.12.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem		81
2.12.2.		82
2.12.3.	 	85
2.12.4.	 	85
2.13. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorób plamki.....		85
2.13.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem		85
2.13.2.		87
2.13.3.	 	87
2.13.4.	 	88
3. Interwencja – ranibizumab (Lucentis®)		88
3.1. Działanie leku.....		88
3.2. Zarejestrowane wskazanie		89
3.3. Dawkowanie i sposób podawania		89

3.4. Sposób podawania.....	91
4. Przedstawienie potencjalnych komparatorów	92
4.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem	92
4.2. [REDACTED]	94
4.3. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	95
4.4. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	96
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	97
5.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem	98
5.2. [REDACTED]	99
5.3. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	99
5.4. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	101
6. Opis wyboru komparatorów	102
6.1. Neowaskularna postać zwyródnienia plamki związanego z wiekiem	102
6.1.1. Aflibercept (Eylea®)	102
6.2. [REDACTED]	104
6.2.1. [REDACTED]	104
6.3. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	105
6.3.1. [REDACTED]	105

6.3.2.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	108
6.4.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	109
6.4.1.	[REDACTED]	109
7.	Analiza systemu refundacji	111
7.1.	Sposób finansowania interwencji badanej	111
7.2.	Sposób finansowania komparatorów	112
8.	Spis tabel	115
9.	Bibliografia	117

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> - Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> - Amerykańska Akademia Okulistyczna
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> - Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADS	ang. <i>Australian Diabetes Society</i> - Australijskie Stowarzyszenie Diabetologiczne
AMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
anty-VEGF	ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i> – inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
█	█
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA	ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> - Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne
█	█
COS	ang. <i>Canadian Ophthalmological Society</i> - Kanadyjskie Stowarzyszenie Oftalmologiczne
█	█
█	█
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> - kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – Badania nad Wczesnym Leczeniem Retinopatii Cukrzycowej
EURETINA	ang. <i>European Society of Retina Specialists</i> - Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	ang. <i>Haute Autorité de Santé</i> - francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HbA1c	ang. <i>hemoglobin A1c</i> – hemoglobina glikowana
ICO	ang. <i>International Council of Ophthalmology</i> - Międzynarodowa Rada Okulistyki
IL-6	interleukina-6
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
█	█
NGYWTAG	ang. <i>Norfolk and Great Yarmouth & Waveney Therapeutics Advisory Group</i> - Grupa Doradcza ds. Leków hrabstwa Norfolk i miasta Great Yarmouth
NHS NETAG	ang. <i>National Health Service North East Treatment Advisory Group</i> - Narodowa Służba Zdrowia - Północno-wschodnia Grupa Doradcza ds. Leków
NHS SCPC	ang. <i>National Health Service - South Central Priorities Committee</i> - Narodowa Służba Zdrowia - komitet ds. priorytetów zdrowotnych w Anglii południowej i środkowej

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> - optyczna koherentna tomografia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PHTCG	ang. <i>Peninsula Health Technology Commissioning Group</i> - grupa robocza w ramach NHS
PIGF	ang. <i>placental growth factor</i> – łożyskowy czynnik wzrostu
PM	ang. <i>pathologic myopia</i> – patologiczna krótkowzroczność
RCO	ang. <i>The Royal College of Ophthalmologists</i> - brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne, która edukuje okulistów, organizuje szkolenia w Wielkiej Brytanii i za granicą z zakresu okulistyki
SERV	ang. <i>Spanish Retina and Vitreous Society</i> - hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklistego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> - Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> - Szkockie Konsorcjum ds. Leków
UVA	ang. <i>ultraviolet A</i> - promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 315–400 nm
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> - naczyniowy czynnik wzrostu
VEGF-A	ang. <i>vascular endothelial growth factor A</i> - śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń typu A
VEGFR	ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
vPDT	ang. <i>verteporfin photodynamic therapy</i> - terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej [113] dla leku Lucentis[®] (ranibizumab) stosowanego w leczeniu chorób plamki jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ranibizumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lucentis[®]* [30], stanowią dorośli chorzy na:

- ⊕ neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

2.2. Definicja i klasyfikacja

2.2.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem to schorzenie charakteryzujące się zmianami w strukturze plamki połączonymi z podsiatkówkowymi wylewami krwi (postać wysiękowa), obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz powiązanych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, zmianami wysiękowymi w postaci neowaskularnej oraz odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka [44].

Wyróżnia się dwie postacie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem:

- ⊗ suchą, zwaną również niewysiękową, która dotyczy 80-90% chorych;
- ⊗ mokrą, nazywaną inaczej neowaskularną bądź wysiękową, która dotyczy 10-20% chorych [44, 132].

Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wiąże się z neowaskularyzacją podsiatkówkową, której źródłem są naczynia warstwy choriokapilarnej, następnie dochodzi do surowiczego lub włóknisto-naczyniowego odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki oraz powstania tarczowatej blizny. Nowo utworzone naczynia krwionośne są poskręcane, słabe i nieszczelne, co często prowadzi do wysięków i krwotoków [94].

2.2.2.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3. Epidemiologia

2.3.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest odpowiedzialne za występowanie upośledzenia widzenia u 1% chorych na świecie [101] oraz utraty wzroku u 8,7%, będąc tym samym trzecią przyczyną utraty wzroku na świecie, przy czym to neowaskularna postać

choroby odpowiada za ponad 80% przypadków utraty wzroku spowodowanych AMD [111, 133].

AMD jest główną chorobą odpowiedzialną za niesprawność narządu wzroku w krajach rozwiniętych (w krajach rozwijających się jest to zaćma). W sytuacji gdy w oszacowaniach nie są uwzględniane wady refrakcji zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest odpowiedzialne za upośledzenie widzenia u 50% chorych w krajach rozwiniętych [26, 129, 150].

Na świecie, liczba chorych na AMD wynosi co najmniej 30-40 milionów osób [131]. Co roku notuje się około 500 tysięcy nowych przypadków [94]. Dane epidemiologiczne z różnych części świata dotyczące występowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są zgodne i wskazują na tendencję wzrostową zachorowań, co wiąże się z wydłużeniem średniej długości życia [75, 94].

Choroba ta dotyczy osób po 45-50. roku życia. Częstość jej występowania w tym przedziale wiekowym wynosi 8% i rośnie wraz z wiekiem, osiągając około 40% w populacji 80-latków. Wraz z wiekiem wrasta także częstość występowania zaawansowanej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem z 0,1% wśród 50-latków do 7,1% wśród osób powyżej 75 roku życia [131]. Natomiast szacunki dotyczące występowania wysiękowego AMD wskazują, że w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lub 75 lat) wynosi od ponad 1% do około 5% i wzrasta do ponad 8% w bardzo podeszłym wieku (powyżej 80 lat życia) [17].

W Stanach Zjednoczonych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem choruje 9 milionów osób, a do 2020 roku przewidywany jest wzrost częstości występowania tej choroby o ponad 50% [131]. Dodatkowo, amerykańskie dane wskazują, że utrata wzroku spowodowana AMD dotyczy zwłaszcza chorych rasy białej (około 54,4% chorych), w porównaniu do rasy czarnej (4,4%), czy latynoskiej (14,3%). Chorzy rasy białej również częściej chorują na postać wysiękową AMD [36].

W przypadku populacji polskiej oszacowano, że liczba chorych na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wynosi około 1,2 – 1,5 miliona osób, z czego 10 – 15% choruje na postać wysiękową [131]. Roczna zapadalność na AMD rośnie wraz z wiekiem (5/1000 osób w wieku 60 – 69 lat, 30/1000 osób w przedziale wiekowym 70 – 79 lat, 104/1000 osób w przedziale wiekowym 80 – 89 lat) [4, 26].

Szczegółowe oszacowanie zostanie przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

2.3.2.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1 [Redacted footnote text]

2.3.3.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

² [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.4. Etiologia i czynniki ryzyka

2.4.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Mechanizm powstawania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem nadal pozostaje nie w pełni poznany [132].

Czynniki ryzyka mogącymi wpłynąć na wystąpienie AMD są: wiek, płeć żeńska, palenie tytoniu, miażdżyca naczyń, nadciśnienie tętnicze, otyłość, mała aktywność fizyczna, zwiększona ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe [131].

W literaturze podkreślono także wpływ czynników genetycznych na rozwój zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Jedną z przyczyn powstania tego schorzenia może być mutacja Y402H w obrębie genu CFH czynnika H układu dopełniacza [20, 50, 42]. Innymi mutacjami mogącymi mieć wpływ na powstanie choroby są mutacje w obrębie genów: ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, SOD2, APOE. Obecnie jednak nie uznaje się, że mutacje te występując pojedynczo mogą być odpowiedzialne za etiopatogenezę AMD [94, 141, 142].

2.4.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.4.3.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.4.4.

[Redacted text]

[Redacted text]

2.5. Patomechanizm

2.5.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Poza uwarunkowaniami genetycznymi do rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przyczyniają się cztery procesy: lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny oraz neowaskularyzacja (w przypadku postaci wysiękowej) [94].

Lipofuscynogeneza

Uszkodzenie komórek barwnikowych siatkówki jest pierwszym i głównym etapem powstania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [93, 94]. W wyniku dysfunkcji komórek barwnikowych siatkówki dochodzi do odkładania się w komórce złogów lipofuscyny – tzw. „barwnika starości”. Ekspozowane na światło, promieniowanie UVA (ang. *ultraviolet A* - promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 315–400 nm) oraz duże stężenia tlenu w tkankach oka, substancje będące składnikami lipofuscyny ulegają procesom oksydacyjnym [94, 128, 146]. Składnikiem lipofuscyny o udowodnionej fotocytotoksyczności jest bis-retinoid pirymidoniowy (A2E). Związek ten, wraz z innymi fotoreaktywnymi (nie do końca poznanymi) składnikami lipofuscyny, jest silnym generatorem wolnych rodników nadadtlenkowych, wykazujących działania uszkadzające wobec białek, lipidów oraz DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* - kwas deoksyrybonukleinowy) komórek [94, 128].

Druzogeneza

W tej fazie dochodzi do odkładania druzów (bezpostaciowych złogów zewnątrzkomórkowych) w przestrzeni pomiędzy komórkami barwnikowymi siatkówki, a wewnętrzną warstwą błony Brucha [12, 75, 94]. Druzy stanowią przeszkodę pomiędzy komórkami barwnikowymi siatkówki i fotoreceptorami, a błoną Brucha i choriokapilarami powodując odwarstwienie funkcjonalnie zależnych od siebie struktur oraz upośledzenie wymiany składników pokarmowych i produktów przemiany materii [94].

[Redacted text block]

2.5.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

2.6. Objawy

2.6.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Pierwsze oznaki choroby są nieswoiste i trudne do uchwycenia. W wyniku obrzęków siatkówka unosi się, powodując subiektywne wrażenie krzywienia się linii prostych w miejscu, na które jest skierowany wzrok, kontrastujące z prawidłowym przebiegiem na obrzeżach [94].

Głównym objawem AMD jest mroczek centralny, czyli zaciemnienie środka oglądanego obrazu. Z czasem dochodzi do jego powiększania z jednoczesnym zanikiem ostrości, kontrastu i barw w pozostałej części pola widzenia. W konsekwencji chory przestaje widzieć centralnie (widzi jedynie ciemną plamę) – czyli traci użyteczną ostrość widzenia [94].

Ponadto, do typowych objawów towarzyszących wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zalicza się: obecność płynu pod siatkówką i nabłonkiem barwnikowym siatkówki, obrzęki siatkówki, krwotoki podsiatkówkowe, wysięki oraz odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (surowicze lub krwotoczne) [130].

Upośledzenie widzenia wywołane AMD znacząco wpływa na niezależność chorych tym samym obniżając ich jakość życia. Przykładowymi problemami codziennego funkcjonowania chorych są: problemy z czytaniem, pisaniem, rozpoznawaniem kolorów, dostrzeganiem szczegółów, czy rozpoznawaniem osób. Dodatkowo, u chorych z wysiękową postacią AMD dotyczącą obu oczu w badaniach klinicznych odnotowano podwyższony stan niepokoju oraz depresję, częstsze występowania upadków, czy większą zależność od innych w porównaniu do chorych bez AMD [44, 94, 125].

2.6.2.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

2.6.3. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6.4. [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

2.7. Rozpoznanie

2.7.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

W celu rozpoznania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem chorzy poddawani są różnym badaniom m.in.: badaniu ostrości wzroku, wziernikowaniu dna oka, angiografii fluoresceinowej, angiografii indocyjaninowej, optycznej koherentnej tomografii [44].

Za pomocą optycznej koherentnej tomografii (ang. *optical coherence tomography* – OCT) analizuje się struktury siatkówki przy wykorzystaniu tomograficznych przekrojów o wysokiej rozdzielczości. Podczas gdy angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa pozwalają przede wszystkim na wizualizację nabłonka barwnikowego, naczyń siatkówki i naczyńki, OCT może pomóc w diagnostyce i obserwacji zmian w wewnętrznych warstwach siatkówki [130].

Do codziennego, orientacyjnego kontrolowania wzroku w warunkach domowych zalecane jest wykonywanie testu Amslera [94].

2.7.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.7.3.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

2.7.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

2.8.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Pomimo, iż wysiękowe AMD występuje u 10-15% wszystkich przypadków AMD, jest w 80-90% przyczyną utraty wzroku po 50 roku życia [9].

Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem ma zdecydowanie gorsze rokowanie w porównaniu do postaci suchej [94]. Dodatkowo, warto zauważyć, iż możliwe jest przejście z postaci suchej w postać wysiękową choroby, co związane jest z dużo gorszym rokowaniem [94].

Postać „mokra” zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem charakteryzuje się dużym nasileniem oraz gwałtowną progresją. Do czynników, które sprzyjają rozwojowi choroby zaliczono: palenie tytoniu oraz niewyrównane ciśnienie tętnicze [94].

2.8.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9. Leczenie

2.9.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Leczenie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem pozwala jedynie na spowolnienie lub zahamowanie procesu prowadzącego do utraty widzenia, stanowi więc zazwyczaj terapię paliatywną. Do dzisiaj leczenie przyczynowe nie istnieje i stanowi główny cel wielu badań prowadzonych nad zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem [94]. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie terapii przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF pozwala na uzyskanie stabilizacji a nawet poprawy widzenia w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem terapii.

Metodami leczenia stosowanymi w terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są:

Leki o działaniu antyangiogennym

Szerokie zastosowanie mają związki o działaniu antyangiogennym, które odpowiadają za hamowanie poszczególnych etapów neowaskularyzacji:

- ⊗ inhibitory VEGF/ rekombinowane białko fuzyjne:
 - ⊗ pegaptanib sodu,
 - ⊗ ranibizumab,
 - ⊗ bewacyzumab (nie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu),
 - ⊗ aflibercept [94, 130, 131, 29].

Zabiegi okulistyczne – obecnie rzadko/bardzo rzadko lub w ogóle już nie stosowane

- ⊗ terapia fotodynamiczna (vPDT, ang. *photodynamic therapy*);
- ⊗ fotokoagulacja laserowa;
- ⊗ termoterapia przezręczniczna [94].

Terapia fotodynamiczna

Metoda ta polega na dożylnym podaniu substancji fotouczulającej – werteporfiny (Visudyne®) oraz wzbudzeniu jej w miejscu zidentyfikowanych nowo powstałych patologicznych naczyń krwionośnych za pomocą lasera diodowego o długości 689 nm i małej energii [94]. Terapia fotodynamiczna jest stosowana zwykle (nie częściej niż) co 3 miesiące. Liczba terapii w pierwszym roku wynosi 3-4, w kolejnych latach następuje zmniejszenie liczby terapii [131]. Jest to terapia „objawowa”, prowadząca do przejściowej stabilizacji bądź eliminacji

istniejących nieszczelnych patologicznych naczyń krwionośnych, nie zapobiega zaś ich tworzeniu [94]. Wskazania do zastosowania terapii fotodynamicznej są rygorystyczne i nie wszyscy chorzy z postacią wysiękową AMD mogą być poddani temu zabiegowi [94]. Terapia ta ma zastosowanie zwłaszcza w przypadku leczenia dominująco klasycznych błon poddołkowych [114] i małych ukrytych neowaskularyzacji naczyńiówkowych [131].

Fotokoagulacja laserowa

Metoda ta polega na niszczeniu przy pomocy lasera argonowego lub innego działającego w obrębie spektrum światła widzialnego, ogniska patologicznego naczynia. Zabieg jest wykonywany w przypadku gdy doszło do nowotwórstwa naczyniowego w rejonie pozadołkowym [94].

Termoterapia przezręczna

Zabieg wykonuje się przy zastosowaniu lasera diodowego emitującego falę o długości 810 nm, podnoszącego temperaturę w danym miejscu o około 5-10°C, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna patologicznych naczyń oraz zamknięcia światła naczynia [94].

2.9.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

2.10. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorób plamki

2.10.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii postaci wysiękowej zwyródnienia plamki związanego z wiekiem:

- ⊗ Wytyczne *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO, brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne, która edukuje okulistów, organizuje szkolenia w Wielkiej Brytanii i za granicą z zakresu okulistyki) z roku 2013 dotyczące leczenia zwyródnienia plamki związanego z wiekiem [138];
- ⊗ Wytyczne *American Academy of Ophthalmology* (AAO, Amerykańska Akademia Okulistyczna) z roku 2011 dotyczące leczenia zwyródnienia plamki związanego z wiekiem [14];
- ⊗ Wytyczne *European Society of Retina Specialists* (EURETINA, Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki) z roku 2007 dotyczące leczenia postaci wysiękowej zwyródnienia plamki związanego z wiekiem [43];
- ⊗ Wytyczne *International Council of Ophthalmology* (ICO, Międzynarodowa Rada Okulistyki) z roku 2008 dotyczące leczenia zwyródnienia plamki związanego z wiekiem (oparte na wytycznych AAO) [64];
- ⊗ Wytyczne *Spanish Retina and Vitreous Society* (SERV, hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego) z roku 2009 dotyczące leczenia postaci wysiękowej zwyródnienia plamki związanego z wiekiem [127].

Ranibizumab jest zalecany głównie w leczeniu chorych z poddołkową postacią neowaskularyzacji naczyńwkowej w AMD. Przy czym w wytycznych EURETINA z 2007 roku zaleca się jego stosowanie we wszystkich typach zwyródnienia AMD. Jest on lekiem zalecanym do stosowania w ramach pierwszego rzutu terapii.

Zgodnie z wytycznymi RCO z 2013 roku w leczeniu poddołkowej postaci AMD zalecane jest również stosowanie **afliberceptu**. Wcześniejsze wytyczne nie zawierają informacji o tym leku, ponieważ na terenie Unii Europejskiej został on dopuszczony do obrotu w listopadzie 2012 roku.

W wytycznych RCO z 2013 roku wskazuje się, że zgodnie z rekomendacją NICE nie jest zalecane stosowanie **pegaptanibu** u chorych na AMD (preferowane terapie to ranibizumab i aflibercept). W wytycznych AAO zaleca się stosowanie pegaptanibu u chorych spełniających określone kryteria (szczegółowy opis w poniższej tabeli), a wytyczne SEVR z 2009 zalecają stosowanie pegaptanibu w II linii leczenia, jeśli ranibizumab jest przeciwwskazany lub doszło do niepowodzenia leczenia ranibizumabem.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że **bewacyzumab** nie jest zarejestrowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Chory powinien podpisać świadomą zgodę na zastosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi. W wytycznych z SEVR 2009 roku podkreślono, że bewacyzumab może być alternatywną metodą leczenia dla chorych niespełniających kryteriów włączenia do leczenia ranibizumabem.

Zgodnie z wytycznymi RCO z 2013 roku zastosowanie **terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny** przestało być zasadne w leczeniu AMD, a terapia ta powinna być stosowana jedynie u chorych z idiopatycznym poliploidalnym zwyrodnieniem naczyńki. Podobnie w wytycznych SEVR z 2009 roku wskazuje się, że nie jest to zalecana terapia i powinna być stosowana wyłącznie u chorych, u których nie jest możliwe podanie leków z grupy anti-VEGF. Zgodnie z wytycznymi EURETINA z 2007 roku oraz AAO z 2011 roku może być ona stosowana w subpopulacji chorych z dominująco klasyczną neowaskularyzacją naczyniówkową oraz ukrytą neowaskularyzacją mniejszą niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego (szczegółowy opis populacji w poniższej tabeli).

Najbardziej aktualne wytyczne opublikowane przez RCO w 2013 roku wskazują, że zastosowanie **fotokoagulacji laserowej** w większości przypadków nie jest uzasadnione ze względu na zastąpienie jej lekami z grupy anti-VEGF. W pozostałych odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość zastosowania tego rodzaju terapii głównie u chorych z pozadołkową postacią choroby (w części również u tych z okołodołkową) przy czym zaznaczono, że ryzyko nawrotu, powstania nieodwracalnego mroczka jak również

utrąty wzroku jest duże, w związku z czym preferowane jest stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabel.

Tabela 2.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
RCO 2013 [138]	<p>Zastosowanie leczenia fotokoagulacją laserową przestało być zasadne w większości przypadków neowaskularnej postaci AMD, ze względu na zastąpienie przez leki anty-VEGF. Fotokoagulacja laserowa może być nadal stosowana w przypadku zmian umiejscowionych z dala od dołka, tym samym unika się ryzyka oraz kosztów związanych z leczeniem anty-VEGF.</p> <p>W przypadku stosowania fotokoagulacji laserowej, należy poinformować chorego o możliwości wystąpienia nieodwracalnego mroczka po zastosowaniu leczenia. Chorych należy obserwować w 2. i 6. tyg. po zastosowaniu fotokoagulacji laserowej, aby potwierdzić ustąpienie CNV, a następnie w zależności od wyników chorego.</p>	b/d
	<p>Stosowanie terapii fotodynamicznej z zastosowaniem werteporfiny jako monoterapii przestało być zasadne w leczeniu neowaskularnej postaci AMD.</p> <p>Zaleca się stosowanie terapii fotodynamicznej jedynie u chorych z idiopatycznym poliploidalnym zwyrodnieniem naczyńki. Terapia fotodynamiczna powinna być wykonywana w ciągu 1-2 tyg. od przeprowadzenia angiografii fluoresceinowej, a następnie w razie potrzeby co 3 miesiące.</p>	b/d
	<p>Dowody nie potwierdzają zasadności stosowania octanu anekortawu ani doszklistkowego triamcynolonu w leczeniu neowaskularnej postaci AMD w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią fotodynamiczną z zastosowaniem werteporfiny. Nie ustalono roli triamcynolonu jako wspomagającego leczenia przy zastosowaniu anty-VEGF.</p>	b/d
	<p>Chirurgia podplamkowa, translokacja plamki oraz radioterapia w monoterapii nie są zalecane w leczeniu neowaskularnej postaci AMD.</p>	b/d
	<p>Ranibizumab i aflibercept mogą być stosowane w leczeniu chorych z poddołkową postacią neowaskularyzacji naczyńki w przebiegu AMD. Obecnie NICE⁴ zaleca leczenie ranibizumabem i afliberceptem, ale nie zaleca stosowania pegaptanibu.</p> <p>Bewacyzumab wykazuje podobną skuteczność do ranibizumabu, ale nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu, a jego ewentualne zastosowanie pozarejestryjne powinno być jasno ustalone przed zastosowaniem u chorych.</p>	b/d
	<p>Obecnie brak wystarczających dowodów potwierdzających, że leczenie skojarzone (vPDT i ranibizumab) jest lepsze niż monoterapia za pomocą ranibizumabu.</p>	b/d

⁴ ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Chorych z pozadołkową lokalizacją neowaskularyzacji naczyńiówkowej należy leczyć za pomocą fotokoagulacji laserowej , jak opisano w protokole MPS lub za pomocą leków anti-VEGF, jeśli leczenie laserowe zakłóca prawidłowe widzenie. Laserowa fotokoagulacja nie jest rekomendowana u chorych z poddołkową lub okołodołkową neowaskularyzacją naczyńiówkową z powodu natychmiastowej utraty widzenia, która pochodzi z dołka fotoreceptorów i uszkodzenia nabłonka barwnikowego siatkówki lub późniejszego wdzierania się błony do dołka.	b/d
	Leczeniem I rzutu u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej/okołodołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej jest stosowanie leków anti-VEGF. U chorych z dominująco klasyczną postacią AMD o lokalizacji poddołkowej lub okołodołkowej można zastosować w pierwszej linii leczenia także vPDT lub leczenie skojarzone, jeśli regularne wizyty w klinice są utrudnione. Wyniki leczenia skojarzonego mogą nie być aż tak dobre, jak po zastosowaniu leków anti-VEGF w monoterapii	b/d
	U chorych z ukrytą poddołkową/okołodołkową neowaskularyzacją naczyńiówkową zaleca się stosowanie leków anti-VEGF w przypadku niedawnej progresji choroby.	b/d
	U chorych z minimalnie klasyczną postacią poddołkowej/okołodołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej leczeniem I rzutu jest podanie doszklistkowe leków anti-VEGF.	b/d
AAO 2011 [14]	Ranibizumab w postaci doszklistkowych iniekcji w dawce 0,5 mg jest rekomendowany w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD.	A-I
	Bewacyzumab w postaci doszklistkowych iniekcji jest rekomendowany w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD.	A-I
	Okuliści powinni informować, że bewacyzumab nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu (chory powinien podpisać świadomą zgodę na zastosowanie bewacyzumabu poza zarejestrowanymi wskazaniami).	A-III
	Pegaptanib sodu w postaci doszklistkowych iniekcji w dawce 0,3 mg jest rekomendowany w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji naczyńiówkowej (zmiana nowo zdiagnozowana lub nawracająca, postać dominująco klasyczna, o rozmiarze nie więcej niż 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego według <i>Macular Photocoagulation Study</i>), w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Ta dawka pegaptanibu jest zalecana również u chorych z minimalnie klasyczną lub ukrytą postacią (bez klasycznej postaci) neowaskularyzacji naczyńiówkowej, jeśli początkowa zmiana chorobowa nie jest większa niż 12 tarczy nerwu wzrokowego, podsiatkówkowy krwotok związany z neowaskularyzacją obejmuje nie więcej niż 50% zmiany i/lub są obecne lipidy i/lub chory utracił co najmniej 15 liter ostrości wzroku podczas wcześniejszych 12 tygodni.	A-I

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem werterporfiny jest rekomendowana w leczeniu postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej (zmiana nowa lub nawracająca, gdzie komponent klasyczny stanowi powyżej 50% zmiany, a wielkość zmiany w największym wymiarze nie jest większa niż 5400 mikronów) w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Terapia fotodynamiczna z użyciem werterporfiny jest zalecana również u chorych z ukrytą postacią neowaskularyzacji naczyniówkowej (ostrość wzroku poniżej 20/50) lub jeżeli neowaskularyzacja naczyniówkowa zajmuje mniej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego w miejscu gdzie ostrość wzroku wynosi powyżej 20/50</p>	A-I
	<p>Fotokoagulacja laserowa jest zalecana do stosowania w przebiegu klasycznej postaci (nowa lub nawracająca zmiana, zewnątrzdołkowa wysiękowego AMD, może być stosowana również w okołodołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej. Rozszerzenie się mroczka z utratą lub bez utraty ostrości wzroku nie jest powikłaniem zabiegu fotokoagulacji laserowej, ale przewidywanym efektem po zastosowaniu tego typu leczenia. Większość nawrotów po zastosowaniu fotokoagulacji laserowej występuje w czasie 1 roku od przeprowadzenia zabiegu. Z powodu utraty wzroku związanej z przeprowadzeniem fotokoagulacji laserowej, zabieg ten nie może zostać uznany za leczenie 1 rzutu poddołkowej neowaskularyzacji w przebiegu AMD.</p>	A-I
EURETINA 2007 [43]	<p>Fotokoagulacja jest odpowiednią terapią w przypadku nawrotowej, dużej, pozadołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, gdy dochodzi do nieodwracalnego włóknienia lub zanikowych zmian w przebiegu AMD. Fotokoagulacji nie należy stosować w przypadku okołodołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, gdy laser może oddziaływać na centralną część dołka. Fotokoagulacja laserowa nie jest rekomendowana jako terapia 1 rzutu w postaci poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD. Przy wyborze fotokoagulacji laserowej jako jednej z metod leczenia pozadołkowej oraz okołodołkowej neowaskularyzacji trzeba mieć na uwadze duże ryzyko nawrotów.</p>	Poziom I*
	<p>Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem werterporfiny uważana jest za standardową terapią w przypadku postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyniówkowej, ukrytej neowaskularyzacji mniejszej niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego według Macular Photocoagulation Study oraz w przypadku wystąpienia niedawnej progresji choroby. Do zalet tej metody należą bezpieczeństwo i trwałość</p>	Poziom I**
	<p>Leczenie skojarzone za pomocą terapii fotodynamicznej z użyciem werterporfiny i doszkliskowego podania triamcynolonu stanowi dobrą alternatywę dla chorych, którzy preferują ograniczoną liczbę niezbędnych zabiegów medycznych i mogą liczyć na stosunkowo stabilną sytuację zdrowotną w dłuższej perspektywie czasu. Kortykosteroidy powinny być stosowane jako część standardowej opieki z vPDT w zależności od wyników toczących się badań klinicznych (wyniki kilku serii przypadków o dużej liczebności, dotyczące zastosowania tych leków są obiecujące)</p>	Poziom II i III [^]
	<p>Korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem pegaptanibu są porównywalne do korzyści uzyskanych w czasie terapii fotodynamicznej (monoterapia) z mniejszą liczbą niezbędnych terapii za pomocą vPDT. Szansa na znaczącą poprawę ostrości wzroku jest stosunkowo niska (6%)</p>	Poziom I***
<p>Ranibizumab stosuje się we wszystkich typach postaciach AMD, częste iniekcje są dobrze tolerowane. Bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu jest bardzo wysokie. Zagrożenia i środki bezpieczeństwa związane z leczeniem są identyczne jak w przypadku zastosowania innych leków antyangiogennych (np. pegaptanibu)</p>	Poziom I [#]	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Leczenie skojarzone za pomocą terapii fotodynamicznej oraz leków antyangiogennych (np. ranibizumab lub pegaptanib) jest skuteczne i bezpieczne w leczeniu postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyniówkowej. Doświadczenia w zakresie stosowania tego typu terapii skojarzonej w przypadku innych postaci AMD są ograniczone. Rokowanie w przypadku zastosowania takiej terapii skojarzonej wydaje się być podobne do rokowania po zastosowaniu któregoś z leków antyangiogennych w monoterapii.</p>	Poziom I ^{###}
	<p>W przypadku bewacyzumabu udowodniono jego korzystny wpływ w krótkoterminowym leczeniu wewnątrzgałkowej neowaskularyzacji. Obecnie jednak brak wyników długoterminowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych (kilku serii przypadków bez grupy kontrolnej i retrospektywnych opartych na dużej liczbie chorych) uznano, że bewacyzumab może mieć korzystny efekt w krótkoterminowym leczeniu wewnątrzgałkowej neowaskularyzacji. Wymagana jest zgoda chorego na zastosowanie bewacyzumabu poza zarejestrowanymi wskazaniami</p>	Poziom III [^]
ICO 2008 [64]	Wytyczne identyczne z wytycznymi AAO (dane zaczerpnięte ze strony AAO)	n/d
SEVR 2009 [127]	<p>Obecnie terapia fotodynamiczna nie jest uważana za leczenie z wyboru i zaleca się jej stosowanie, jeśli nie jest możliwe doszklistkowe podanie leków antyangiogennych.</p>	b/d
	<p>Fotokoagulacja laserowa może być stosowana u chorych z dominująco klasyczną postacią pozadołkową oraz okołodołkowej neowaskularyzacji w przebiegu AMD. Jednak należy mieć na uwadze wysoki odsetek nawrotów (50%) i ryzyko wystąpienia nieodwracalnego mroczka. Z tego względu preferuje się stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych</p>	b/d
	<p>Obecnie wskazania do witrektomii zmniejszyły się. Może dojść po niej do masywnych krwotoków podsiatkówkowych jako powikłań wysiękowej postaci AMD</p>	b/d
	<p>Zalecane jest stosowanie pegaptanibu w II rzucie, jeśli ranibizumab jest przeciwwskazany lub doszło do odrzucenia leczenia za pomocą ranibizumabu</p>	b/d
	<p>Doszklistkowe podanie ranibizumabu w dawce 0,5 mg prowadzi do znaczącej poprawy ostrości wzroku u chorych z postacią poddołkową neowaskularyzacji naczyniówkowej. Ranibizumab jest zalecany do stosowania w I rzucie</p>	b/d
	<p>Bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD. Może on być metodą leczenia dla chorych nie spełniających kryteriów włączenia do terapii za pomocą ranibizumabu</p>	b/d

A-I – wytyczne bardzo istotne z punktu widzenia opieki medycznej, oparte na podstawie wyników z co najmniej jednego, dobrze przeprowadzonego, zaprojektowanego, randomizowanego badania klinicznego. Może zawierać metaanalizę randomizowanych badań klinicznych;

A-III – wytyczne bardzo istotne z punktu widzenia opieki medycznej, oparte na podstawie wyników: badań opisowych, badań typu *case study*, raportów komitetów/organizacji;

*wytyczne oparte na badaniu o akronimie MPS;

**wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie TAP oraz badania o akronimie VIP;

***wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie VISION;

#wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie ANCHOR, MARINA, PIER;

##wytyczne oparte na wynikach badania o akronimie FOCUS i PROTECT;

^wytyczne oparte na badaniach opisowych, typu *case study*, opiniach ekspertów;

^^wytyczne oparte na małych, prospektywnych badaniach i dużych interwencyjnych badaniach bez randomizacji;

Źródło: opracowanie własne

2.10.2.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5 [Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 3.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	



2.10.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p>	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	⊕ [REDACTED]		
	⊕ [REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	⊕ [REDACTED]	■	
	⊕ [REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

2.10.4.

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

Tabela 5.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	+
[Redacted]	[Redacted]	-
	[Redacted]	
	[Redacted]	-
	[Redacted]	-

[Redacted text]

2.11. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorób plamki

2.11.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 16 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne rekomendacje finansowe dotyczące leków stosowanych w terapii postaci wysiękowej zwyródnienia plamki związanego z wiekiem:

Rekomendacje dla ranibizumabu:

- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2012 roku [86];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2007 roku [105];
- ⊗ Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2008 roku [21];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2007 roku [119];
- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2007 roku⁶ [56];

Rekomendacje dla bewacyzumabu:

- ⊗ Rekomendacja *Peninsula Health Technology Commissioning Group* (PHTCG, grupa robocza w ramach NHS) z 2013 roku [103];

⁶ Rekomendacja podtrzymana w kolejnej wydanej w 2012 roku;

Rekomendacje dla pegaptanibu:

- Rekomendacja NICE z 2012 roku [86];
- Rekomendacja CADTH z 2006 roku [21];
- Rekomendacja SMC z 2006 roku [118];
- Rekomendacja HAS z 2006 roku [57].

Rekomendacje dla afliberceptu:

- Rekomendacja HAS z 2013 roku [54];
- Rekomendacja *National Health Service - North East Treatment Advisory Group* (NHS NETAG, Narodowa Służba Zdrowia - Północno-wschodnia Grupa Doradcza ds. Leków) z 2013 roku [90];
- Rekomendacja PBAC z 2012 roku [104];

Rekomendacje dla terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny:

- Rekomendacja NICE z roku 2003 [83];
- Rekomendacja PBAC z 2005 roku [106];
- Rekomendacja HAS z 2009 roku [59].

Ranibizumab

W 2012 roku NICE [86] wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ranibizumabu u chorych z wysiękową postacią AMD w przypadku gdy: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) wynosi pomiędzy 6/12 a 6/96; brak stałych uszkodzeń dołka środkowego; wymiary zmiany mniejsze bądź równe 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego w największym wymiarze; doszło do progresji choroby (istnieją dowody na wzrost naczyń krwionośnych lub niedawno wystąpiły zmiany ostrości wzroku) i producent zapewni dostęp do ranibizumabu.

W rekomendacji z 2007 roku PBAC [105] rekomenduje ranibizumab do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyńkową o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Z kolei HAS również w 2007 roku [56] rekomenduje ranibizumab

do stosowania u chorych z dominująco klasyczną neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej w przebiegu wysiękowej postaci AMD.

W 2008 roku CADTH wydał [21] pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ranibizumabu u chorych z wysiękową postacią AMD, jeśli liczba podań leku jest ograniczona do 15 iniekcji na chorego, w leczeniu lepiej widzącego oka.

Z kolei w 2007 SMC [119] rekomendował finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych w wysiękowej postaci AMD.

Bewacyzumab

W 2013 roku PHTCG rekomendowało finansowanie bewacyzumabu u chorych z wysiękową postacią AMD.

Pegaptanib

NICE w 2012 roku oraz CADTH w 2006 roku wydały negatywne rekomendacje dotyczące finansowania pegaptanibu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [22, 86]. Powodem wydania negatywnej rekomendacji przez CADTH był fakt, iż uznawano, że pegaptanib nie jest lekiem efektywnym kosztowo.

W 2006 roku SMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pegaptanibu u chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz ostrością wzroku pomiędzy 6/12 a 6/60 [118]. Z kolei HAS wydała w 2006 roku pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pegaptanibu u chorych z wysiękową postacią AMD z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej [57].

Aflibercept

W 2013 roku HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych afliberceptu. W 2012 roku PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania afliberceptu w oparciu o analizę minimalizacji kosztów w populacji ograniczonej do podgrupy chorych z CNV o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Z kolei NHS NETAG w 2013 roku również wydawał pozytywną rekomendację dla tego leku u chorych na nowo zdiagnozowaną i nieleczoną neowaskularną (wysiękową) postacią AMD. Organizacja nie rekomenduje

natomiast stosowania afliberceptu przy AMD opornym na leczenie innymi terapiami biologicznymi, takimi jak ranibizumab.

Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny

W 2003 NICE roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny u chorych z wysiękową postacią AMD, u których potwierdzono wystąpienie klasycznej nieukrytej, poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej z BCVA wynoszącą co najmniej 6/60. Wskazano jednocześnie, że terapia fotodynamiczna nie jest rekomendowana u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Nie rekomendowano również jej stosowania terapii fotodynamicznej w ukrytej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękowym AMD [83].

W 2005 roku PBAC rekomendował stosowanie werteporfiny u chorych z dominująco klasyczną postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [106].

HAS wydał w 2009 roku pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania werteporfiny u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD i więcej niż 50% widocznych nowych naczyń, a także u chorych z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, u których doszło do progresji choroby z wyjątkiem chorych z odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki i/lub innej niż początkowa anastomozy naczyniówki z włóknieniem [59].

Szczegółową charakterystykę rekomendacji zawartych w poszczególnych dokumentach zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Organizacja wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Ranibizumab		
NICE 2012 [86]	Pozytywna	<p>Ranibizumab jest rekomendowany u chorych z wysiękową postacią AMD jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA wynosi pomiędzy 6/12 a 6/96; • brak stałych uszkodzeń dołka środkowego; • wymiary zmiany mniejsze bądź równe 12 obszarów tarczy nerwu wzrokowego w największym wymiarze; • wystąpiła progresja choroby (dowody na wzrost naczyń krwionośnych lub niedawno wystąpiły zmiany ostrości wzroku) i • producent zapewnia dostęp do ranibizumabu. <p>Kontynuacja terapii za pomocą ranibizumabu jest zalecana wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie.</p> <p>Kryteria odstawienia leczenia obejmują stałe pogorszenie ostrości wzroku, zmiany w siatkówce wskazujące na nieadekwatną odpowiedź na leczenie.</p>
PBAC 2007 [105]	Pozytywna	<p>Ranibizumab jest rekomendowany u chorych z CNV o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Lek ten jest opłacalny (oparte na analizie efektywności kosztowej) w porównaniu do terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny w przypadku postaci dominująco klasycznej neowaskularyzacji naczyńiówkowej i w porównaniu z placebo w odniesieniu do postaci minimalnie klasycznej lub ukrytej neowaskularyzacji naczyńiówkowej.</p>
CADTH 2008 [21]	Pozytywna	<p>Ranibizumab jest rekomendowany u chorych z wysiękową postacią AMD, jeśli liczba podań leku jest ograniczona do 15 iniekcji na chorego, w leczeniu lepiej widzącego oka.</p> <p>Ranibizumab nie jest rekomendowany do finansowania w połączeniu z werteporfiną.</p> <p>Ranibizumab w porównaniu do terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny stosowany u chorych z postacią dominująco klasyczną neowaskularyzacji naczyńiówkowej w przebiegu AMD oraz w porównaniu do najlepszej dostępnej opieki u chorych z postacią minimalnie klasyczną i ukrytą neowaskularyzacją w przebiegu AMD wykazuje wyższą skuteczność w zakresie stabilizacji i poprawy ostrości wzroku.</p>
SMC 2007 [119]	Pozytywna	<p>Ranibizumab (Lucentis®) jest rekomendowany u chorych z wysiękową postacią AMD przez NHS Scotland, ponieważ prowadzi do redukcji wskaźnika utraty ostrości wzroku i zwiększa ostrość wzroku.</p> <p>Stosowanie ranibizumabu należy przerwać, gdy ostrość wzroku spada stale poniżej 6/60 podczas leczenia</p>

Organizacja wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2007 [57]	Pozytywna	Ranibizumab (Lucentis®) jest rekomendowany jedynie u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej u chorych z wysiękową postacią AMD i w zatwierdzonych dawkach. Agencja HAS oczekuje na dokument dotyczący: kryteriów rozpoczęcia leczenia, danych dotyczących stosowania tego produktu, szczególnie schematu dawkowania, wpływu leczenia na zmianę ostrości wzroku, jakości życia w średnim i długim okresie czasu, tolerancje leczenia, a także dane dotyczące czynników wpływających na wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Refundacja na poziomie: 65%
Bewacyzumab		
PHTCG 2013 [103]	Pozytywna	Bewacyzumab jest rekomendowany u chorych z wysiękową postacią AMD. Może być stosowany jako alternatywne leczenie dla ranibizumabu w I linii u chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia określone przez NICE. Podjęcie decyzji o leczeniu zależy od uznania lekarza. Chory musi zostać poinformowany o tym, że bewacyzumab nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu.
Pegaptanib		
NICE 2012 [86]	Negatywna	Pegaptanib nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD. Osoby przyjmujące pegaptanib w celu leczenia jakichkolwiek zmian powinni kontynuować terapię do momentu gdy ich lekarze uznają za stosowne przerwanie leczenia.
CADTH 2006 [22]	Negatywna	Pegaptanib nie jest rekomendowany do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) o lokalizacji podołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Agencja nie uznała leku pegaptanib za efektywny kosztowo.
SMC 2006 [118]	Pozytywna	Pegaptanib (Macugen®) jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD przez NHS Scotland. Pegaptanib prowadzi do zmniejszenia wskaźnika utraty ostrości wzroku u pacjentów z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji podołkowej związanej z wysiękową postacią AMD. Stosowanie pegaptanibu powinno być ograniczone do pacjentów z ostrością wzroku pomiędzy 6/12 do 6/60. Stosowanie pegaptanibu powinno być przerwane gdy ostrość wzroku spadnie poniżej 6/60 podczas leczenia lub gdy przewidywana jest ciężka utrata wzroku. Nie wykazano efektywności kosztowej pegaptanibu u chorych, którzy również przyjmują terapię fotodynamiczną.

Organizacja wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2006 [59]	Pozytywna	<p>Pegaptanib (Macugen®) jest rekomendowany do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD w zatwierdzonych dawkach.</p> <p>Agencja HAS oczekuje na przegląd produktu leczniczego Macugen® w świetle wyników europejskiego badania kohortowego umieszczonego w planie zarządzania ryzykiem. Badanie te dostarcza informacji o wynikach ponad 2-letniej obserwacji chorych przyjmujących produkt leczniczy Macugen® (80 pacjentów) i ma na celu określenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z narządem wzroku.</p> <p>Refundacja na poziomie: 65%</p>
Aflibercept		
HAS 2013 [54]	Pozytywna	Aflibercept jest rekomendowany u chorych na wysiękową postać AMD. Zostanie poddane jednak ponownej ocenie z uwzględnieniem wyników badania dotyczącego porównania dawki co dwa miesiące z dawką dostosowywaną zgodnie z kryteriami ostrości wzroku.
NHS NETAG 2013 [90]	Pozytywna i negatywna	Aflibercept jest rekomendowany u chorych z nowo zdiagnozowaną i nieleczoną neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Aflibercept nie jest natomiast rekomendowany przy AMD opornym na leczenie innymi terapiami biologicznymi, takimi jak ranibizumab. Rekomendacja ta jest zależna od maksymalnego kosztu za dawkę afliberceptu.
PBAC 2012 [104]	Pozytywna	<p>Aflibercept jest rekomendowany do stosowania u chorych z neowaskularyzacją naczyńkową (CNV) o lokalizacji poddołkowej związanej z wysiękową postacią AMD w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.</p> <p>Nie ma dowodów klinicznych, potwierdzających, że aflibercept powinien być stosowany u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia lub którzy nie byli w stanie kontynuować leczenia za pomocą ranibizumabu.</p>

Organizacja wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny		
NICE 2003 [83]	Pozytywna i negatywna	<p>Terapia fotodynamiczna jest rekomendowana do stosowania u chorych z wysiękową postacią AMD, u których potwierdzono wystąpienie klasycznej, nieukrytej poddołkowej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej i u których najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wyniosła co najmniej 6/60.</p> <p>Terapia fotodynamiczna nie jest rekomendowana do stosowania u chorych z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękową postacią AMD (z wyjątkiem części trwających lub nowych badań klinicznych, które zostały zaprojektowane by wykazać odpowiednie wyniki dotyczące m.in. długoterminowych efektów, jakości życia, kosztów).</p> <p>Nie uznano za zasadne stosowanie terapii fotodynamicznej w ukrytej postaci neowaskularyzacji naczyniówkowej związanej z wysiękowym AMD ze względu na fakt, iż lek ten w momencie wydania oceny nie został dopuszczony do obrotu.</p>
PBAC 2005 [106]	Pozytywna	Werteporfina jest rekomendowana u chorych z dominująco klasyczną postacią AMD (na podstawie analizy kosztów efektywności).
HAS 2009 [59]	Pozytywna	<p>Werteporfina jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu AMD i więcej niż 50% widocznych nowych naczyń.</p> <p>Werteporfina jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówkowej, u których doszło do progresji choroby z wyjątkiem chorych z odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki i/lub innej niż początkowa anastomoza naczyniówki z włóknieniem.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p>

Źródło: opracowanie własne

2.11.2.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

7 [Redacted footnote text]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7.

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I	II	III
T	-	[Redacted text]
-	-	[Redacted text]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

2.11.3. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] :

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 8.

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.11.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 9.

[Redacted content]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.12. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorób plamki

2.12.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

Odnaleziono jeden dokument stanowiący polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wysiękowej postaci AMD:

- ⊕ Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z lutego 2012 roku [19].

Wytyczne te dotyczą wyłącznie zastosowania ranibizumabu i nie są w nich opisane inne opcje terapeutyczne.

W wytycznych opisano kryteria włączenia chorych do leczenia ranibizumabem, a także postępowanie w fazie wstępnej leczenia, kryteria kontynuacji, zawieszenia oraz przerwania leczenia [19].

Kryteriami włączenia chorego do leczenia ranibizumabem są:

- wiek powyżej 50. roku życia;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku w granicach 0,05-0,9, jeśli obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej neowaskularyzacji naczyńówki;
- wszystkie aktywne typy neowaskularyzacji naczyńówki w przebiegu wysiękowej postaci zwyródnienia plamki związanego z wiekiem;
- lokalizacja zmiany:
 - poddołkowa;
 - okołodołkowa – w przypadku, gdy zmiana jest aktywna i zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku;
- czas trwania choroby – nie ma znaczenia pod warunkiem wykazywania cech aktywności;
- w przypadku wskazań do leczenia obojga oczu – odstęp między iniekcjami powinien wynosić co najmniej 1 tydzień (decyzja o wyborze oka, które będzie

leczone w pierwszej kolejności należy do chorego oraz lekarza – preferowane jest w pierwszej kolejności leczenie oka lepiej rokującego) [19].

Kryteria wyłączenia z leczenia:

- bezwzględne:
 - stwierdzone czynne zmiany zapalne w obrębie gałki ocznej i przydatków oka;
 - nawrotowe zapalenia błony naczyniowej w wywiadzie;
 - zaćma uniemożliwiająca diagnostykę;
 - nieregulowana jaskra lub zaawansowana neuropatia jaskrowa z możliwością jej znacznej progresji na skutek wzrostu ciśnienia gałkowego po zabiegach doszklistkowego podania leku;
 - dominujące bliznowacenie obejmujące centrum plamki;
 - dominujący zanik geograficzny obejmujący centrum plamki;
 - dominujący wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum plamki;
- względne:
 - udar mózgu przebyty w ostatnich 6 miesiącach;
 - zawał mięśnia sercowego przebyty w ostatnich 6 miesiącach;
 - leczenie antykoagulantami, jeśli INR przekracza 1,5.

2.12.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.12.3. [Redacted text block]

[Redacted text block]

2.12.4. [Redacted text block]

[Redacted text block]

2.13. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorób plamki

2.13.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

Poniżej opisano stanowiska i uchwały Rady Konsultacyjnej lub Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące finansowania technologii stosowanych w leczeniu zwyródnienia plamki związanego z wiekiem.

Pegaptanib

5 maja 2008 roku Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wydała uchwałę, w której nie rekomenduje finansowania pegaptanibu sodu (Macugen®) w leczeniu neowaskularnej postaci AMD. Lek ten jest preparatem o udowodnionej skuteczności w leczeniu AMD, jednak mniej efektywnym kosztowo w porównaniu do innych inhibitorów angiogenezy oraz werteporfiny (uchwała nr 19/06/2008) [7].

Ranibizumab

W odniesieniu do finansowania ranibizumabu odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez Radę Konsultacyjną i Prezesa AOTM:

- 19 lutego 2008 roku (uchwała nr 05/02/2008) Rada Konsultacyjna AOTM wydała uchwałę dotyczącą zastosowania ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci AMD; była ona negatywna ze względu na brak dostatecznie pewnych dowodów odnoszących się do kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet. Co więcej Rada Konsultacyjna zwróciła uwagę, że dotychczas jedyną metodą leczenia neowaskularnej postaci AMD była fotokoagulacja laserowa, powodująca zamykanie naczyń błony neowaskularnej. Fotokoagulacja laserowa może jednak skutkować nieodwracalnym uszkodzeniem sensorycznej części siatkówki i trwałym uszkodzeniem widzenia. Zmiany pozadołkowe w wysiękowym AMD mogą być leczone za pomocą tej metody, natomiast zmiany poddołkowe nie mogą być leczone fotokoagulacją, ponieważ natychmiast pogarszają widzenie centralne. Oznacza to, że fotokoagulacja nie jest wskazana dla większości chorych [8];
- 10 września 2008 r. (uchwała nr 48/12/2008) Rada Konsultacyjna AOTM wydała drugą uchwałę, w której rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD w

ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania [9];

- 14 grudnia 2009 roku (stanowisko nr 24/10/26/2009) Rada Konsultacyjna AOTM wydała negatywne stanowisko odnośnie zakwalifikowania świadczenia „leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Decyzję uzasadniono brakiem uwzględnienia sugestii Rady zamieszczonej w stanowisku z 2008 roku [9] odnośnie kosztowo-efektywnego sposobu leczenia. Ponadto Rada Konsultacyjna przy AOTM uznała, że należy rozważyć finansowanie leczenia AMD w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów [5];
- pomimo negatywnego stanowiska Rady Konsultacyjnej z dnia 14 grudnia 2009 roku, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomendował zakwalifikowanie tego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. ze względu na duże znaczenie społeczne schorzenia oraz brak alternatywnego równie skutecznego sposobu leczenia AMD (rekomendacja nr 9/2009) [3];
- 18 stycznia 2010 roku (stanowisko nr 3/2/2010) Rada Konsultacyjna AOTM uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci AMD”⁹, jako świadczenia gwarantowanego rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Decyzję uzasadniono wydanymi wcześniej stanowiskami, które wskazywały na skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej terapii [4];
- Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych także rekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)”, jako świadczenia gwarantowanego rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (rekomendacja nr 4/2010) [1].

2.13.2.

⁹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej oparto na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu i pegaptanibu, przy czym wskazano, iż pegaptanib w 2008 rok dostał negatywną rekomendację w analizowanym wskazaniu

[Redacted text block]

2.13.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.13.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Interwencja – ranibizumab (Lucentis[®])

Produkt leczniczy Lucentis[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 stycznia 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited.

Lucentis[®] dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań 10 mg/ml (1 fiol. 0,23 ml). Produkt leczniczy Lucentis[®] jest jedynym produktem zawierającym ranibizumab dostępnym w Polsce [30].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) ranibizumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki oftalmologiczne; środki antyneowaskularyzacyjne; kod ATC: S01LA04 [30].

3.1. Działanie leku

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A, ang. *vascular endothelial growth factor A*). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF₁₁₀, VEGF₁₁₂ i VEGF₁₆₅) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego). Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO [30].

3.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Lucentis[®] jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- ⊗ neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- ⊗ zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki;
- ⊗ zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central retinal vein occlusion*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch retinal vein occlusion*);
- ⊗ zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności [30].

3.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w leczeniu wysiękowej postaci AMD:

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis[®] wynosi 0,5 mg, podawana co miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Iniekcje są podawane co miesiąc i kontynuowane do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku, tj. ostrości wzroku chorego utrzymującej się w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach, wykonywanych podczas leczenia ranibizumabem [30].

Następnie chorzy powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku. Leczenie jest wznawiane, gdy badania kontrolne wykażą pogorszenie ostrości wzroku spowodowane przez wysiękową postać AMD. Comiesięczne wstrzyknięcia powinny być podawane do czasu ponownego uzyskania stabilizacji ostrości wzroku w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach (co najmniej dwie iniekcje). Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż jeden miesiąc [30].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4. Sposób podawania

Fiolka jednorazowego użytku wyłącznie do podania do ciała szklanego. Należy obejrzeć produkt leczniczy Lucentis® przed podaniem, sprawdzając czy nie doszło do wytrącenia osadu i przebarwienia [30].

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiającym wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności).

Przed podaniem leku do ciała szklanego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z chorym, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką [30].

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbką do ciała szklanego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć [30].

4. Przedstawienie potencjalnych komparatorów

4.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

W zagranicznych wytycznych jako podstawowe opcje terapeutyczne które mogą być stosowane w leczeniu wysiękowego AMD wskazywane są: aflibercept, bewacyzumab, pegaptanib, terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny i fotokoagulacja laserowa.

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi **aflibercept** zalecany jest w leczeniu poddołkowej postaci AMD. Odnaleziono również trzy zagraniczne rekomendacje, w których zalecane jest stosowanie afliberceptu (HAS 2013, NHS NETG 2013, PBAC 2012). Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych ani rekomendacji finansowych dla afliberceptu. Jest to związane najprawdopodobniej z faktem iż, został on dopuszczony do obrotu w listopadzie 2012 roku. W Polsce jest finansowany ze środków publicznych od stycznia 2014 roku w ramach grupy JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) B02: Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego [151].

W zagranicznych wytycznych wskazuje się, że **bewacyzumab** może być jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu AMD, jednak nie jest on obecnie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono również komunikat opublikowany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w którym opisano występowanie ciężkich zapaleń wnętrza gałki ocznej oraz jałowych zapaleń wnętrza gałki ocznej, u chorych stosujących bewacyzumab w postaci iniekcji doszkliskowych. Wskazano w nim również, że metody produkcji, postać farmaceutyczna ani dawkowanie bewacyzumabu zostały opracowane dla dożylnego podawania tego leku w

onkologii, a firma Roche nie badała ani nie ubiegała się dopuszczenie tego leku do stosowania w okulistyce [143]. Dodatkowo, w opinii stowarzyszenia Retina AMD Polska, stosowanie bewacyzumabu w okulistyce (poza wskazaniem) jest niebezpieczne [34]. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych ani rekomendacji finansowych dla bewacyzumabu.

Zgodnie z zaleceniami najbardziej aktualnych wytycznych zagranicznych stosowanie **pegaptanibu** nie jest rekomendowane, z kolei w starszych wytycznych jego zastosowanie zostało ograniczone do wyselekcjonowanej grupy chorych lub drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii ranibizumabem lub w przypadku przeciwwskazań do jego zastosowania. Zagraniczne rekomendacje finansowe odnośnie pegaptanibu nie były w pełni spójne, w starsze były pozytywne natomiast najnowsze były negatywne. Odnaleziono również polską rekomendację z 2008 roku dotyczącą finansowania pegaptanibu w analizowanym wskazaniu. Była ona negatywna a jako powód wskazano mniejszą efektywność kosztową w porównaniu do innych inhibitorów angiogenezy oraz werteporfiny. Dane IMS Health dostarczone przez Zamawiającego wskazują, że w ostatnich 3 latach w Polsce nie odnotowano sprzedaży pegaptanibu [41].

W odniesieniu do zaleceń dotyczących stosowania **terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny**, najnowsze wytyczne zagraniczne (z 2013 roku) wskazują, że jej stosowanie przestało być zasadne w leczeniu AMD, a terapia ta powinna być używana jedynie u chorych z idiopatycznym poliploidalnym zwyrodnieniem naczyńki. Podobnie wytyczne z 2009 roku ograniczają stosowanie tej terapii wyłącznie do chorych, u których nie jest możliwe podanie leków z grupy anty-VEGF. W dwóch pozostałych wytycznych klinicznych (z 2001 i 2007 roku) zaleca się stosowanie tej terapii w subpopulacji chorych z dominująco-klasyczną neowaskularyzacją naczyńkową oraz ukrytą neowaskularyzacją mniejszą niż 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego. Zagraniczne rekomendacje finansowe dla terapii fotodynamicznej były pozytywne, przy czym populacja w nich uwzględniona w większości przypadków była ograniczona do dominująco-klasycznej poddołkowej postaci choroby. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych ani rekomendacji finansowych dla terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny, jednak jest ona finansowana ze środków publicznych w ramach grupy JGP B01, tj. „Leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej” [151].

U części chorych na AMD może zostać zastosowana również **fotokoagulacja laserowa**, jednak najbardziej aktualne wytyczne opublikowane w 2013 roku wskazują, że zastosowanie

fotokoagulacji laserowej w większości przypadków nie jest uzasadnione ze względu na zastąpienie jej lekami z grupy anty-VEGF. W pozostałych odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość zastosowania tego rodzaju terapii głównie u chorych z pozadołkową postacią choroby (w części również okołodołkową), przy czym zaznaczono, że ryzyko nawrotu, powstania nieodwracalnego mroczka, jak również utraty wzroku jest duże, w związku z czym preferowane jest stosowanie leków o właściwościach antyangiogennych. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych ani rekomendacji finansowych dla fotokoagulacji laserowej, jednak w uchwale Rady Konsultacyjnej AOTM z 2008 roku dotyczącej ranibizumabu odnaleziono informacje odnośnie fotokoagulacji laserowej. Zgodnie z uchwałą fotokoagulacja laserowa może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia sensorycznej części siatkówki i trwałego uszkodzenia widzenia. Dodatkowo zmiany pozadołkowe w wysiękowym AMD mogą być leczone za pomocą tej metody, z kolei zmiany poddołkowe nie mogą być leczone za jej pomocą, ponieważ następuje natychmiastowe pogorszenie widzenia centralnego. Oznacza to, że fotokoagulacja nie jest wskazana u większości chorych.

4.2.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [11] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [113] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [144] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

5.1. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe dane na podstawie, których dokonano wyboru komparatora. Szczegółowa analiza została zamieszczona w rozdziale 4.1.

Tabela 10.
Uzasadnienie wyboru komparatorów w populacji chorych na wysiękowe AMD

Potencjalny komparator	Uzasadnienie	Wybór jako komparatora
Aflibercept	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD; zalecany przez najnowsze wytyczne; finansowany ze środków publicznych, w ramach grupy JGP B02; 	Tak, refundowana technologia opcjonalna
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> w wytycznych wskazywany jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych; nie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu; stosowany w postaci iniekcji doszklistkowych poza wskazaniem, potencjalnie szkodliwy; 	Nie
Pegaptanib	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowany w analizowanym wskazaniu; zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi jego stosowanie w chorych na AMD nie zalecane lub ograniczone do drugiej linii po niepowodzeniu leczenia ranibizumabem lub w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania; rekomendacja Prezesa AOTM odnośnie finansowania w analizowanym wskazaniu negatywna; zgodnie z danymi IMS Health, brak w sprzedaży; 	Nie
Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi jej stosowanie przestało być zasadne w leczeniu AMD; finansowana ze środków publicznych w ramach grupy JGP B01; 	Nie
Fotokoagulacja laserowa	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi, jej zastosowanie w większości przypadków nie jest uzasadnione ze względu na zastąpienie jej przez leki z grupy anty-VEGF; ryzyko nawrotu i powstania nieodwracalnego mroczka; nie jest wskazana u większości chorych. 	Nie

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie przedstawionej analizy stwierdzono, że komparatorem dla ranibizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na wysiękowe AMD), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest:

⊕ aflibercept.

5.2.

Tabela 11.

+		+
-		-
+		-
-		-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	+
[REDACTED]	[REDACTED]	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Opis wyboru komparatorów

6.1. Neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

6.1.1. Aflibercept (Eylea®)

Produkt leczniczy Eylea® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 listopada 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer Pharma AG. Produkt leczniczy Eylea® dostępny jest w Polsce w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce [29].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) aflibercept należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki oftalmologiczne; środki antyneowaskularyzacyjne; kod ATC: S01LA05 [29].

6.1.1.1. Działanie leku

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1 [29].

Aflibercept jest produkowany w komórkach K1 jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA [29].

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF (ang. *placental growth factor* – łożyskowy czynnik wzrostu) z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF [29].

6.1.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Eylea® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- ⊕ neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem;
- ⊕ zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności żyły środkowej siatkówki [29].

6.1.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Eylea® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego [29].

Zalecana dawka produktu Eylea® wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu. Leczenie produktem Eylea® rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami [29].

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea® odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych. W tym przypadku, harmonogram monitorowania powinien być określony przez wykwalifikowanego lekarza i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć [29].

6.1.1.4. Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika) [29].

Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki [29].

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego chorzy powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy [29].

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować chorych, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie) [29].

Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka [29].

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu. Nie należy podawać całej objętości ekstrahowalnej jaką można uzyskać z fiolki (100 mikrolitrów). Nadmiar objętości należy usunąć przed iniekcją [29].

Podanie całej objętości fiolki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłoczek tak, aby cylindryczna podstawa kopulastego tłoczka zrównała się z czarną linią dawki na strzykawce (co odpowiada 50 mikrolitrom, tj. 2 mg afliberceptu). Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu [29].

6.2.

6.2.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3. [Redacted text block]

6.3.1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1.1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1.2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1.3. [Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1.4. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4. [Redacted text]

6.4.1. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4.1.1. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4.1.2. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4.1.3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.4.1.4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania interwencji badanej

Analizę sposobu finansowania interwencji badanej dokonano w oparciu o analizę aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) oraz *Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.*

W leczeniu AMD jest on finansowany w ramach grupy JGP B02: Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego [151].

[REDACTED]

7.2. Sposób finansowania komparatorów

Analizę sposobu finansowania komparatorów dokonano w oparciu o analizę aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) oraz *Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.*

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

Aflibercept jest finansowany ze środków publicznych w ramach grupy JGP B02: Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego [151].

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę hospitalizacji w ramach grupy B02.

Tabela 14.
Wycena hospitalizacji w ramach grupy B02

Kod grupy	Rodzaj hospitalizacji	Wartość punktowa (pkt.)	PLN/pkt.	Koszt [PLN/hospitalizację]
B02	Hospitalizacja	50	52	2 600
	Hospitalizacja planowa	50	52	2 600
	Leczenie jednego dnia	50	52	2 600

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku* [63] oraz *Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [151]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 16.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 17.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 18.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8. Spis tabel

Tabela 1.	[REDACTED]	[REDACTED]	17
Tabela 2.	Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.....		42
Tabela 3.	[REDACTED]	[REDACTED]	49
Tabela 4.	[REDACTED]	[REDACTED]	54
Tabela 5.	[REDACTED]	[REDACTED]	61
Tabela 6.	Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.....		66
Tabela 7.	[REDACTED]	[REDACTED]	73
Tabela 8.	[REDACTED]	[REDACTED]	77
Tabela 9.	[REDACTED]	[REDACTED]	80
Tabela 10.	Uzasadnienie wyboru komparatorów w populacji chorych na wysiękowe AMD...		98
Tabela 11.	[REDACTED]	[REDACTED]	99

Tabela 12. [redacted]
[redacted]
[redacted] 100

Tabela 13. [redacted]
[redacted]
[redacted] 101

Tabela 14. Wycena hospitalizacji w ramach grupy B02 112

Tabela 15. [redacted] 113

Tabela 16. [redacted] 113

Tabela 17. [redacted] 114

Tabela 18. [redacted] 114

9. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja 4/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszklistkowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)”, jako świadczenia gwarantowanego*
2. [REDACTED]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 9/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „iniekcja doszklistkowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego*
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, terapeutycznego programu zdrowotnego „leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem”*
6. [REDACTED]
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała 19/06/2008 z dnia 5 maja 2008r. w sprawie finansowania pegaptanibu sodu (Macugen®) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej*

8. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r. w sprawie finansowania ranibizumabu (Lucentisu®) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem*
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała nr 48/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci AMD (zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem)*
10. [REDACTED]
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
12. Algvere P.V., Seregard S., *Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss?* Acta Ophthalmol. Scand. 2003, 81: 427–429
13. [REDACTED]
14. American Academy of Ophthalmology, *Age-Related Macular Degeneration*, 2011
15. [REDACTED]
16. Anderson D.H., Mullins R.F., Hageman G.S., *A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye.* Am. J. Ophthalmol. 2002, 134: 411–431
17. Augood CA., Vingerling JR., de Jong PT., i in., *Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE)*, Arch Ophthalmol 2006, 124(4):529-535
18. [REDACTED]
19. Baranowska M., Czaplicka E., Figurska M., i wsp., *Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis® (ranibizumab)*, Okulistyka, luty 2012,

http://www.okulistyka.com.pl/_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314 (data dostępu: 03.02.2014 r.)

20. Bok D., *Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support*. Proc Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102: 7053–7054
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation, *Ranibizumab (Lucentis™ – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Age related macular degeneration*, March 2008.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation, *Pegaptanib Sodium (Macugen™ – Pfizer Canada Inc.)*, May 2006
23. [REDACTED]
24. [REDACTED]
25. [REDACTED]
26. Central and European Society of Technology Assessment in Health Care, *Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe. Najważniejsze problem związane z dostępem do świadczeń okulistycznych*, maj 2012
27. [REDACTED]
28. [REDACTED]
29. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea® (aflibercept)*
30. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis® (ranibizumab)*
31. [REDACTED]
32. [REDACTED]
33. [REDACTED]

34. Cieniewska M., *Lekiem na raka leczą oczy*, Pochodnia Magazyn Społeczny 4 (859) kwiecień 2009, http://pochodnia.pzn.org.pl/artukul/33-lekiem_na_raka_lecza_oczy.html (data dostępu: 03.02.2014r.)
35. [REDACTED]
36. Congdon N., O'Colmain B., Klaver CC., i in., *Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States*, Arch Ophthalmol 2004, 122(4):477-485
37. [REDACTED]
38. [REDACTED]
39. [REDACTED]
40. [REDACTED]
41. [REDACTED]
42. European Medicines Agency, *Assessment report Lucentis International non-proprietary name: RANIBIZUMAB*, 30 May 2013, EMA/716504/2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000715/WC500150972.pdf (data dostępu: 03.02.2014r.)
43. European Society of Retina Specialists, *Guidance for the treatment neovascular age-related macular degeneration*, Acta Ophthalmol. Scand. 2007, 85, 486-494
44. Fryczkowski AW., *Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem*, Studia Medyczne, 2008; 10: 11-15
45. [REDACTED]
46. [REDACTED]

-
47. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik demograficzny 2013*,
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf (data
dostępu 05.02.2014 r.)
48. Główny Urząd Statystyczny, *Stan Zdrowia Ludności Polski w 2011 roku*,
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2011.pdf (data
dostępu: 05.02.2014r.)
49. [REDACTED]
50. Hageman G.S., Anderson Don H., Johnson L.V., et al. *A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005, vol. 102, no 20, 7227-7232
51. [REDACTED]
52. [REDACTED]
53. [REDACTED]
54. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion, EYLEA 40 mg/ml*,
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/eylea_ct_12557.pdf
(data dostępu 03,02.2014r.)
55. [REDACTED]
56. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion, Lucentis 10 mg/ml solution for injection*, 28 March 2007, <http://www.has->
-

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/lucentis_ct_4033.pdf (data dostępu 05.02.2014 r.)

57. Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, *Macugen 0,3 mg solution for injection*, 29 November 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3148_macugen_ang.pdf (data dostępu 05.02.2014 r.)

58. [REDACTED]

59. Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, *Visudyne 15 mg, powder solution for intravenous infusion*, 29 November, 2006, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/ct_2077_visudyne_ang.pdf (data dostępu 05.02.2014 r.)

60. [REDACTED]

61. [REDACTED]

62. [REDACTED]

63. *Informator o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku*, <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (data dostępu: 03.02.2014r.)

64. International Council of Ophthalmology, *Age-Related Macular Degeneration, Management Recommendations*, 2008, <http://www.icoph.org/resources/71/ICO-International-Clinical-Guideline-Age-Related-Macular-Degeneration-Initial-and-follow-up-evaluation--.html> (data dostępu 05.02.2014 r.)

65. [REDACTED]

66. [REDACTED]

-
67. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
68. [Redacted]
[Redacted]
69. [Redacted]
[Redacted]
70. [Redacted]
71. [Redacted]
[Redacted]
72. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
73. [Redacted]
[Redacted]
74. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
75. McConnell V., Silvestri G., *Age-related macular degeneration*. *Ulster Med. J.*, 2005, 74: 82–92
76. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
77. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
78. [Redacted]
[Redacted]
79. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
-

80. [REDACTED]
81. National Institute for Clinical Excellence, *Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration*, July 2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14227/64572/64572.pdf> (data dostępu: 03.02.2014r.)
82. [REDACTED]
83. National Institute for Clinical Excellence, *Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration*, September 2003, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11512/32728/32728.pdf> (data dostępu: 03.02.2014r.)
84. [REDACTED]
85. [REDACTED]
86. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration*, August 2008, last modified May 2012, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12057/41719/41719.pdf> (data dostępu: 03.02.2014r.)
87. [REDACTED]
88. Niżankowska H., *Okulistyka. Podstawy Kliniczne*, PZWL 2007: 442-446
89. [REDACTED]
90. North East Treatment Advisory Group, *Aflibercept (Eylea®) for neovascular age-related macular degeneration*, 2013, <http://www.netag.nhs.uk/files/recommendations/NETAG%20decision%20summary%20notice%20-%20Aflibercept%20for%20AMD%20-%20Jan2013.pdf> (data dostępu: 03.02.2014r.)

-
91. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
92. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
93. Nowak J.Z., *Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy*. Pharmacol. Rep., 2006; 58: 353–363
94. Nowak J.Z., Bienias W., *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) etiopatogeneza i strategie terapeutyczne*. Postępy Hig Med. Dosw, 2007; 61: 83-94
95. [REDACTED]
[REDACTED]
96. [REDACTED]
[REDACTED]
97. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
98. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
99. [REDACTED]
[REDACTED]
100. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
101. Pascolini D., Mariotti SP., *Global estimates of visual impairment. 2010*. British Journal of Ophthalmology 2012, 96: 614-618
-

-
102. [REDACTED]
[REDACTED]
103. Peninsula Health Technology Commissioning Group, *Commissioning decision: bevacizumab for the first line treatment of neovascular (wet) age related macular degeneration*, 2013
104. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Aflibercept, Bayer Australia Pty Ltd.*, March 2012, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/aflibercept-injection-4mg-psd-07-2013.pdf> (data dostępu: 05.02.2014r.)
105. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Ranibizumab, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.*, March 2007 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F91E3A2762171F4FCA257BF0001F9FC2/\\$File/Ranibizumab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F91E3A2762171F4FCA257BF0001F9FC2/$File/Ranibizumab.pdf) (data dostępu: 05.02.2014r.)
106. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, *Verteporfin, powder for i.v. infusion, 15 mg, Visudyne®*, Novartis Pharmaceutical November 2005, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FE19130B8CCF8C5BCA257BF00019592D/\\$File/verteporfin.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FE19130B8CCF8C5BCA257BF00019592D/$File/verteporfin.pdf) (data dostępu: 05.02.2014r.)
107. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
108. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
109. [REDACTED]
[REDACTED]
110. [REDACTED]
[REDACTED]
111. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., i in., *Global data on visual impairment in the year 2002*, Bull World Health Organ 2004, 82(11):844-851
-

112. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
113. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
114. Schmidt-Erfurth U., Scholtzer-Schrehard U., Cursiefen C., et al. *Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3 and pigment epithelium-derived growth factor*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003, 44: 4473–4480
115. [REDACTED]
[REDACTED]
116. Scottish Medicines Consortium, *Aflibercept 40mg/mL solution for intravitreal injection (Eylea®)*, No. (857/13), 08 March 2013, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept_Eylea_FINAL_March_2013_Amended_030413_for_website.pdf (data dostępu: 05.02.2014r.)
117. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
118. Scottish Medicines Consortium, *Pegaptanib 0,3 mg, solution for intravitreal injection (Macugen®)*, No. (290/06), 7 July 2006 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegaptanib_Macugen_290_06.pdf (data dostępu: 05.02.2014r.)
119. Scottish Medicines Consortium, *Ranibizumab 10 mg/ml solution for intravitreal injection (Lucentis®)*, No. (381/07), 4 May 2007, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ranibizumab_10mgmlsolution_intravitrealinjection_Lucentis_38107.pdf (data dostępu: 05.02.2014r.)
120. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

-
121. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
122. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
123. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
124. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
125. Soubrane G., Cruess A., Lotery A., i.in., *Burden and Health Care Resource Utilization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Findings of a Multicountry Study*, Arch Ophthalmol. 2007;125(9):1249-1254
126. [REDACTED]
[REDACTED]
127. Spanish Retina and Vitreous Society, *Guidelines of Clinical Practice of the SEVR Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD)*, Arch Soc Esp Oftalmol 2009; 84, 333-344
128. Sparrow J.R., Boulton M., *RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology*. Exp. Eye Res. 2005; 80: 595–606
129. Spivey B.E., *The Challenge of Vision Loss: The Need for Advocacy*, World Ophthalmology Congress 2008, Hong Kong, June 27, 2008, Advocacy Session
130. Stankiewicz A., Figurska M., *Postępy w diagnostyce i leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Przewodnik Lekarza, 2011; 1, 216-220
131. Stankiewicz A., Figurska M., *Współczesna terapia AMD*, Przewodnik Lekarza, 2010; 2:153-158
-

132. Stankiewicz A., *Patogeneza zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem*, Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – Przewodnik diagnostyki i terapii, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2010, wydanie 1, s. 7-15
133. Stańkiewicz A., *Zatrzymać epidemię ślepoty. Raport*, 2011, <http://www.retina.neo.pl/raport.pdf> (data dostępu 05.02.2014 r.)
134. [REDACTED]
135. [REDACTED]
136. [REDACTED]
137. The NHS North East Treatment Advisory Group, *Aflibercept (Eylea®) for neovascular age-related macular degeneration*, 2013, <http://www.netag.nhs.uk/files/recommendations/NETAG%20decision%20summary%20notice%20-%20Aflibercept%20for%20AMD%20-%20Jan2013.pdf> (05.02.2014r.)
138. The Royal College of Ophthalmologists, *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management*, September 2013, http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.asp?id=1851&filetitle=Age-Related+Macular+Degeneration%3A+Guidelines+for+Management+2013 (05.02.2014r.)
139. [REDACTED]
140. [REDACTED]
141. Traboulsi E.I., *The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration*. Am. J. Ophthalmol., 2005; 139: 908–911
142. Tuo J., Bojanowski C.M., Chan C.C.; *Genetic factors of age-related macular degeneration*. Progr. Retin. Eye Res., 2004; 23: 229–249
143. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Ważne Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Avastin® (bewacyzumab)*, 09.02.2009

-
144. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
145. [REDACTED]
[REDACTED]
146. Warburton S., Southwick K., Hardman R.M., et al. *Examining the proteins of functional retinal lipofuscin using analysis as a guide for understanding its origin*. Mol. Vis., 2005; 11: 1122–1134
147. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
148. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
149. [REDACTED]
[REDACTED]
150. Zagórski Z., *Dostęp do nowoczesnych procedur okulistycznych w Polsce*, Academia Ophthalmologica Internationalis Chair XLVIII, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Okulistyki im. Prof. Krwawicza, <http://www.korektorzdrowia.pl/cms/Konferencje/Zrealizowane-seminaria/PREZEZTACJE-z-seminariow-Fundacji-WHC/Materia%C5%82y-do-pobrania/prof--Zagorski-Dostep-do-nowoczesnych-procedur-oku.aspx> (data dostępu: 05.02.2014r.)
151. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-