

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.0



### **BEOVU (BROLUCIZUMAB) W LECZENIU WYSIĘKOWEJ POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI ŻÓLTEJ ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM**



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Wersję 1.0 dokumentu zakończono 06 kwietnia 2020 r.

Wersja 2.0 powstała w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.4331.37.2020.MR\_PK.13 i wynikała z konieczności uzupełnienia dokumentu o zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa brolucizumabu w ChPL (data uzupełnienia danych 5 listopada 2020 r.)

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novartis Poland Sp. z o.o.**

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja .....	9
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiologia i patogenez.....	12
2.4. Czynniki ryzyka .....	14
2.5. Rozpoznanie .....	15
2.6. Obraz kliniczny i rokowanie .....	20
2.7. Leczenie .....	21
2.7.1. Terapia anty-VEGF .....	21
2.7.2. Pozostałe opcje terapeutyczne .....	23
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH .....</b>	<b>24</b>
3.1. Wytyczne polskie .....	24
3.1.1. PTO 2014.....	24
3.2. Wytyczne zagraniczne .....	25
3.2.1. Panel ekspertów UK 2020.....	25
3.2.2. AAO 2019 .....	27
3.2.3. NICE 2018 .....	27
3.2.4. Finnish Current Care Guideline 2017.....	28
3.2.5. EURETINA 2014.....	28
<b>4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....</b>	<b>29</b>
4.1. Beovu®, INN-brolucizumab .....	29
4.2. Eylea®, INN-afibercept .....	33
4.3. Lucentis®, INN-ranibizumab .....	36
4.4. Avastin®, INN-bevacizumab .....	40
<b>5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....</b>	<b>42</b>
5.1. Aktualna praktyka kliniczna w warunkach polskich i status refundacyjny opcji terapeutycznych .....	42

5.2. Program lekowy B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3).....	43
5.2.1. Zgodność zapisów programu lekowego z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego .....	46
5.3. Koszty terapii anti-VEGF w ramach programu lekowego .....	46
5.3.1. Koszt AFL i RAN .....	46
5.4. Rekomendacje finansowe .....	47
<b>6. DOSTĘPNOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....</b>	<b>49</b>
<b>7. ANALIZA WPŁYWU PARAMETRÓW ANATOMICZNYCH NA OSTROŚĆ WZROKU .....</b>	<b>51</b>
7.1. Korelacja pomiędzy parametrami anatomicznymi a BCVA – analiza równoczesowa.....	51
7.2. Parametry anatomiczne jako czynnik prognostyczny poprawy/pogorszenia BCVA.....	55
<b>8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW (UNMET NEEDS) ZWIĄZANE Z LECZENIEM .....</b>	<b>57</b>
<b>9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA.....</b>	<b>59</b>
<b>10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO – PICOS .....</b>	<b>61</b>
10.1. Populacja docelowa – P.....	61
10.2. Interwencja – I.....	61
10.3. Komparatory – C .....	62
10.4. Punkty końcowe – O .....	62
10.5. Metodyka – S .....	63
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>64</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>68</b>
<b>13. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>69</b>
<b>14. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>70</b>

## Indeks skrótów

<b>AAO</b>	Amerykańska Akademia Okulistyki ( <i>American Academy of Ophthalmology</i> )
<b>AFL</b>	Aflibercept
<b>AMD</b>	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem ( <i>Age-Related Macular Degeneration</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AREDS</b>	Akronim badania klinicznego, w którym zastosowano 4 stopniową klasyfikację AMD ( <i>Age-Related Eye Disease Study</i> )
<b>BCVA</b>	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku ( <i>Best corrected visual acuity</i> )
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BRO</b>	Brolucizumab
<b>BVC</b>	Bewacyzumab
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CFT</b>	Centralna grubość siatkówki w okolicy dołka ( <i>Central Foveal Thickness</i> )
<b>CNV</b>	Neowaskularyzacja naczyniówkowa ( <i>Choroidal Neovascularization</i> )
<b>ETDRS</b>	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej ( <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> )
<b>EURETINA</b>	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Siatkówkowych ( <i>European Society of Retina Specialists</i> )
<b>FA</b>	Angiografia fluorescencyjna ( <i>Fluorescein angiography</i> )
<b>FP</b>	Stereoskopowe zdjęcie dna oka ( <i>Fundus Photography</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )

<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IRF</b>	Płyn śródsiatkówkowy ( <i>Intraretinal Fluid</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>logMAR</b>	Minimalna rozdzielczość kątowa ( <i>Minimal angle of resolution</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	System opieki zdrowotnej w Szkocji ( <i>National Health Service</i> )
<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>OCT</b>	Optyczna tomografia koherencyjna ( <i>Optical coherence tomography</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDT</b>	Terapia fotodynamiczna ( <i>Photodynamic Therapy</i> )
<b>PICO</b>	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i> )
<b>PRN</b>	Dawkowanie według zapotrzebowania ( <i>pro re nata</i> )
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>RAN</b>	Ranibizumab
<b>RCO</b>	The Royal College of Ophthalmologists
<b>RPE</b>	Nabłonek barwnikowy siatkówki ( <i>Retinal Pigment Epithelium</i> )
<b>SHRM</b>	Hiperrefleksyjny materiał podsiatkówkowy ( <i>Subretinal Hyperreflective Material</i> )
<b>SRF</b>	Płyn podsiatkówkowy ( <i>Subretinal Fluid</i> )
<b>sub-RPEF</b>	Płyn pod nabłonkiem barwnikowym

*(Sub-Retinal Pigment Epithelium Fluid)*

- TREX** Lecz i wydłużaj odstępy między dawkami  
*(Treat and extend)*
- VEGF** Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego  
*(Vascular Endothelial Growth Factor)*
- wAMD** Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem  
*(Wet Age-Related Macular Degeneration)*
- WARMGS** Skala oceny zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem  
*(Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading Scheme)*
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
*(World Health Organization)*

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem brolucizumabu (BRO), preparat Beovu, stosowanej u dorosłych pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego BRO oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania BRO oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
6. wstępną analizę dostępności doniesień naukowych dla ocenianej interwencji oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać BRO w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie BRO ze środków publicznych.



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *Age-Related Macular Degeneration*) to choroba, w przebiegu której pojawiają się zmiany w centralnej części siatkówki (plamce żółtej), do których należą:

- obecność umiarkowanej wielkości druz (o średnicy  $\geq 63 \mu\text{m}$ );
- nieprawidłowości w nabłonku barwnikowym siatkówki (RPE) takie jak hipo- lub hiperpigmentacja;
- obecność którejkolwiek z cech: zanik geograficzny, neowaskularyzacja naczyńkówkowa (CNV), poliploidalna waskulopatia naczyńkówkowa, pseudodruzy siatkówkowe, proliferacja naczyniakowata siatkówki [1].

Wyróżnia się dwie postacie (typy) AMD:

- suchą;
- mokrą lub wysiękową (wAMD) [2].

Postać sucha dotyczy większości pacjentów z AMD (80–90%) i cechuje się łagodniejszym przebiegiem, w którym progresja choroby następuje powoli. Charakterystyczne w tej postaci jest występowanie druz (złogów produktów przemiany materii siatkówki). Na dalszym etapie rozwoju choroby pojawia się zanik geograficzny – wyraźnie odgraniczony obszar siatkówki w plamce – wynikający z zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki, choriokapilarów i fotoreceptorów w plamce. Konsekwencją wspomnianych zmian degeneracyjnych jest pogorszenie widzenia centralnego. W niektórych przypadkach postać sucha może przejść w postać wysiękową [2–4].

Postać wysiękowa, określana również mokrą lub neowaskularną AMD, dotyczy mniejszego odsetka chorych (10–20%), jednakże charakteryzuje ją cięższy przebieg ze znacznie szybszą utratą wzroku w stosunku do postaci suchej. W wAMD dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń krwionośnych o zwiększonej przepuszczalności, przez które krew i elementy morfotyczne mogą przedostawać się do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Powoduje to odwarstwienie, pogrubienie, obrzęk i tworzenie się cystowatych przestrzeni pomiędzy tkankami. Niekiedy ścianki naczyń pękają prowadząc do nawrotowych wylewów krwi. Proliferacja nieprawidłowych naczyń poprzez wrastanie pod nabłonek barwnikowy i siatkówkę prowadzi do znacznego upośledzenia jej funkcji. W bardziej agresywnych formach proliferacja obejmuje również naczynia siatkówki [2–4].

Przy ocenie progresji zmian w przebiegu AMD stosuje się wiele klasyfikacji. Większość z nich bazuje na Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading Scheme (WARMGS), która uwzględnia obecność

i nasilenie cech charakterystycznych dla AMD, do których należą druzy, zaburzenia pigmentacji, zanik geograficzny i neowaskularyzacja [2]. Jedną z klasyfikacji została opracowana na potrzeby badania AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) oceniającego wpływ preparatów witaminowych i minerałów na naturalny przebieg i czynniki ryzyka jaskry związanej z wiekiem i AMD (Tabela 1) [2]. W ostatnim czasie brytyjski NICE opracował wytyczne praktyki klinicznej, w których przedstawił własną klasyfikację choroby (Tabela 2) [5].

Tabela 1.  
Klasyfikacja AMD według AREDS [2]

Klasyfikacja	Kategoria AREDS	Cechy charakterystyczne
Brak AMD	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak objawów AMD, lub</li> <li>• obecne pojedyncze druzy (poniżej 63 <math>\mu\text{m}</math>)</li> </ul>
Wczesne AMD	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecne liczne małe druzy, kilka średnich (63–124 <math>\mu\text{m}</math>), lub</li> <li>• zaburzenia pigmentacji siatkówki</li> </ul>
Pośrednie AMD	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecne liczne średniej wielkości druzy i przynajmniej jedna duża (powyżej 125 <math>\mu\text{m}</math>), lub</li> <li>• objawy zaniku geograficznego nie obejmujące dołka centralnego siatkówki</li> </ul>
Późne AMD	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecny zanik geograficzny w centralnej części plamki, lub</li> <li>• objawy jakiegokolwiek procesu neowaskularyzacji w obrębie naczyniówki</li> </ul>

Tabela 2.  
Klasyfikacja AMD według NICE [5]

Klasyfikacja	Definicja
Zdrowe oczy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak objawów zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem</li> <li>• Obecność niewielkich, twardych druz (poniżej 63 <math>\mu\text{m}</math>)</li> </ul>
Wczesne AMD	<p>Niewielkie ryzyko progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność średnich druz (od 63 <math>\mu\text{m}</math> do poniżej 125 <math>\mu\text{m}</math>), lub</li> <li>• przegrupowania barwnika</li> </ul> <p>Umiarkowane ryzyko progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność dużych druz (<math>\geq 125 \mu\text{m}</math>), lub</li> <li>• obecność pseudodruz (<i>reticular drusen</i>), lub</li> <li>• obecność średnich druz z przegrupowaniem barwnika</li> </ul> <p>Wysokie ryzyko progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność dużych druz (<math>\geq 125 \mu\text{m}</math>), lub</li> <li>• pseudodruzy z przegrupowaniem barwnika, lub</li> <li>• zmiany w ciele szklistym bez znaczącego pogorszenia jakości wzroku, lub</li> <li>• atrofia siatkówki poniżej 175 <math>\mu\text{m}</math> nie obejmująca dołka środkowego</li> </ul>
Późne AMD (nieokreślone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwyrodnienie i upośledzenie funkcji nabłonka pigmentowego siatkówki (obecność zwyrodnieniowych zmian AMD z obecnością płynu przesiękowego lub krwi pod nabłonkiem barwnym lub śródsiatkawkowo, bez objawów neowaskularyzacji), lub</li> <li>• Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki bez objawów neowaskularyzacji</li> </ul>
Późne AMD (aktywna postać wysiękowa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Widoczne objawy neowaskularyzacji</li> <li>• Proliferacja naczyniakowata siatkówki</li> <li>• Polipoidalna waskulopatia naczyniówkowa</li> </ul>
Późne AMD (postać sucha)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanik geograficzny (brak objawów neowaskularyzacji)</li> <li>• Znaczące pogorszenie widzenia związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ilością lub złaniem się druz, lub</li> <li>○ zaawansowanymi zaburzeniami pigmentacji i/lub atrofią siatkówki, lub</li> </ul> </li> </ul>

Klasyfikacja	Definicja
<p><b>Późne AMD</b> <b>(nieaktywna postać wysiękowa)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmianami w ciecie szklistym</li> <li>• Włókniste blizny</li> <li>• Atrofia poddołkowa lub zwłóknienie związane z przedarciem nabłonka barwnikowego</li> <li>• Atrofia (zanik lub ścieńczenie nabłonka barwnikowego i/lub siatkówki)</li> <li>• Zwyrodnienia torbielowate (pęcherze lub kanaliki wypełnione płynem nieodpowiadające na leczenie)</li> </ul>

## 2.2. Epidemiologia

### Dane światowe

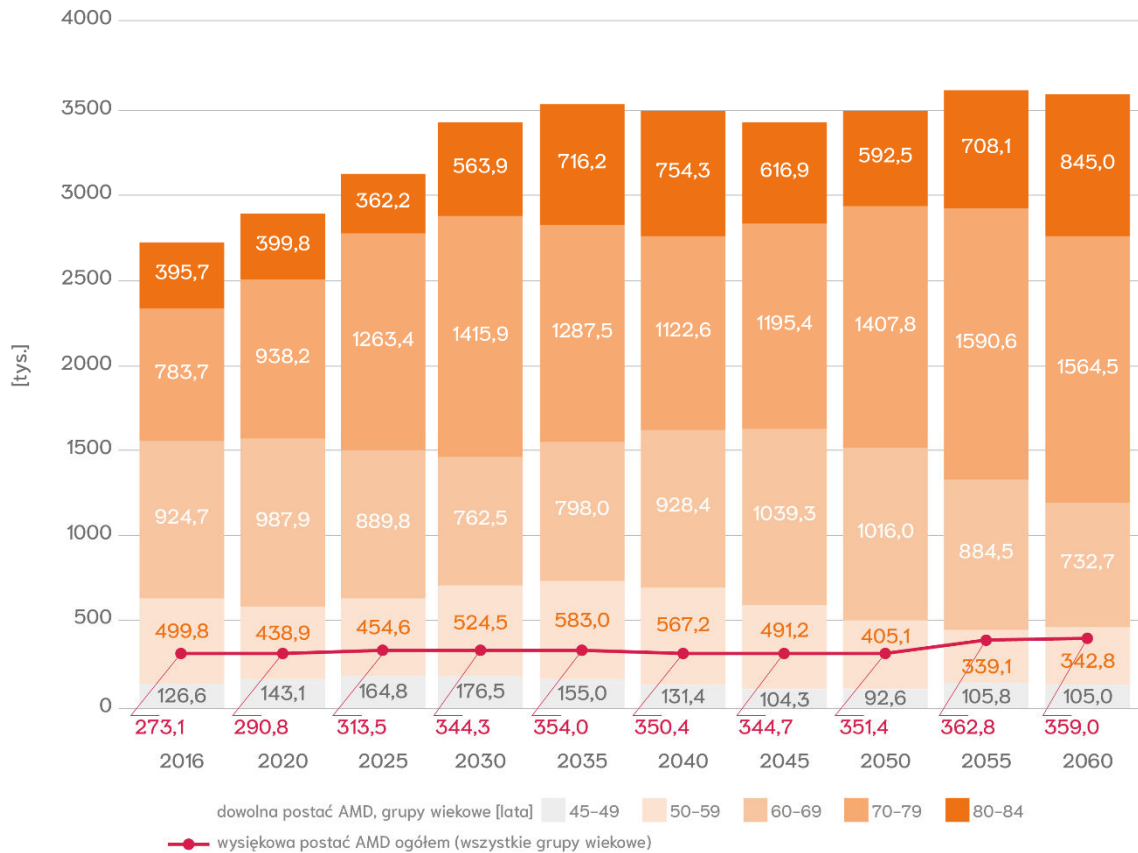
Według WHO AMD stanowi trzecią, po zaćmie i jaskrze, przyczynę utraty wzroku na świecie u osób starszych, a pierwszą w krajach uprzemysłowionych [6]. W zależności od szacunków, AMD może być dotkniętych od 30–50 mln do nawet 170 mln osób na świecie [3, 7, 8].

Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu badań epidemiologicznych, wśród osób w wieku 45–85 lat, rozpowszechnienie AMD na świecie wynosi 8,7% (niezależnie od stadium). W krajach europejskich rozpowszechnienie AMD jest wyższe i wynosi 12,3%. Późne AMD, do którego należy wAMD, dotyka 0,37% populacji światowej oraz 0,5% populacji europejskiej [8]. Wyniki innego przeglądu wskazują, że na późne AMD choruje 0,2–5,6% populacji europejskiej (średnio 3% populacji w wieku  $\geq 70$  lat) [7]. Prognozuje się, że ze względu na starzenie się populacji, liczba osób z AMD w ciągu kolejnych lat będzie wzrastać. W Europie, w zależności od szacunków, do 2040 roku liczba chorych z AMD w późnym stadium może wynosić 3,9–4,8 mln osób oraz 14,9–21,5 mln w stadium wczesnym [7]. Niektóre źródła podają, że liczba osób na świecie dotkniętych AMD niezależnie od stadium choroby może wzrosnąć do nawet 288 mln w 2040 roku [8].

### Dane polskie

W Polsce, według różnych źródeł, na AMD choruje 1,2–1,9 mln osób, z czego 130–140 tys. stanowią pacjenci z cięższą postacią – wAMD. Szacuje się, że z każdym rokiem przybywa około 14–20 tys. pacjentów z wAMD [9–11]. Zakłada się, że do 2020 roku liczba chorych na AMD może wynosić do nawet 2 mln osób [10]. Z kolei, według szacunków przeprowadzonych w raporcie Instytutu Ochrony Zdrowia z 2016 roku, liczba chorych z AMD w 2016 roku w Polsce mogła wynosić 2,7 mln osób (273 tys. z wAMD). Ponadto prognozuje się, że do 2060 roku liczba ta może wzrosnąć nawet do 3,6 mln (Wykres 1) [12]. Roczna zapadalność na AMD uzależniona jest od wieku i kształtuje się na poziomie 5/1000 osób w wieku 60–69 lat i rośnie do 30/1000 w przedziale wiekowym 70–79 lat oraz do 104/1000 u osób wieku 80–89 lat [13].

**Wykres 1.**  
**Prognozowana liczba chorych na AMD według grup wiekowych z wyszczególnieniem liczby chorych z wAMD w Polsce do 2060 roku [12]**



### 2.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza AMD nie została w pełni ustalona, co związane jest prawdopodobnie ze złożonym, wieloczynnikowym mechanizmem inicjującym pojawienie się i progresję choroby [4, 14, 15].

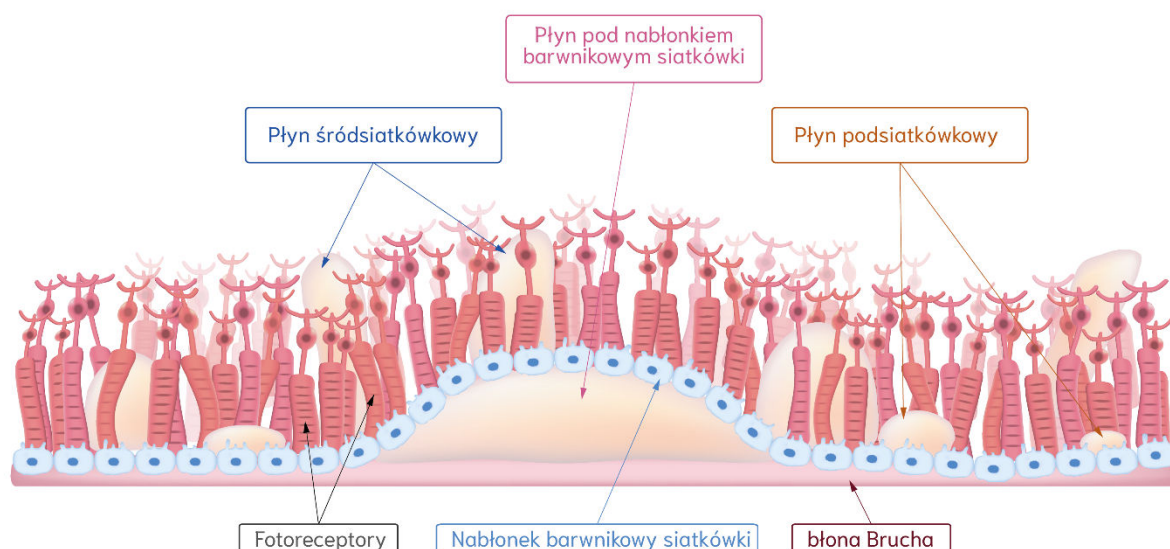
Zmiany degeneracyjne w przebiegu AMD rozwijają się w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów, RPE, błony Brucha) oraz przyległych, odżywiających powyższe warstwy komórek włóscinek naczyniówki (choriokapilar). Jedną z możliwych przyczyn rozwoju AMD jest związana z wiekiem niewydolność fagocytarno-metaboliczna postmitotycznych (nieodnawialnych) komórek RPE. Niewydolność ta prowadzi do odkładania się w komórce złogów lipofuscyny, zwanej inaczej „barwnikiem starości”. Składniki lipofuscyny są silnymi generatorami wolnych rodników, wykazują działanie cytotoksyczne, uszkadzając białka, lipidy i DNA komórek [4, 14, 15].

Innym istotnym procesem powstawania AMD jest druzogeneza. Z wiekiem, w wyniku zaburzonego transportu produktów przemiany materii, dochodzi do odkładania się złogów (tzw. druzów) pomiędzy RPE a błoną Brucha. Tworzące się druzy, prowadzą do odwarstwienia zależnych od siebie struktur, tworząc fizyczną barierę dla wymiany składników odżywczych i produktów przemiany materii

pomiędzy RPE, fotoreceptorami a błoną Brucha. Dodatkowo białka związane z aktywnością układu odpornościowego (głównie układu dopełniacza) wchodzące w skład druz sugerują, że na proces zmian chorobowych w AMD ma wpływ również stan zapalny w przestrzeni podsiatkówkowej. Procesy te prowadzą do śmierci komórek RPE oraz w dalszej kolejności zależnych od nich fotoreceptorów. W zaawansowanej suchej postaci AMD procesom tym towarzyszy zanik choriokapilar [4, 14, 15].

W wysiękowej postaci AMD zanik fotoreceptorów prawdopodobnie rozpoczyna się od zmniejszenia dopływu krwi do choriokapilar w wyniku zwężenia dużych naczyń naczyniówki. Dodatkowo nagromadzenie w otoczeniu włóscinek substancji związanych z przewlekłym stanem zapalnym stwarza toksyczne środowisko powodując ich dysfunkcje i zanikanie prowadząc do niedotlenienia komórek RPE. W odpowiedzi komórki REP produkują śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który stymuluje wzrost nowych naczyń z choriokapilar, w wyniku czego powstaje błona neowaskularna. Nowopowstałe naczynia są cienkie i kruche, co skutkuje przeciekaniem składników osocza do tkanek. W zależności od umiejscowienia, płyn może występować pod RPE, śródsiatkówkowo lub podsiatkówkowo (Rysunek 1). Niekiedy może też dochodzić do wylewów krwi do przestrzeni podsiatkówkowej, przedsiatkówkowej lub do ciała szklistego. Gromadzenie płynów prowadzi do pogrubienia siatkówki widocznego w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT). Nieleczona wAMD prowadzi do wytworzenia tarczowatej blizny włóknistej, może też dojść do wysiękowych odwarstwień siatkówki. Wspomniane procesy w konsekwencji prowadzą do uszkodzenia fotoreceptorów [4, 14, 15]. Uproszczony schemat procesu powstawania wAMD przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

**Rysunek 1.**  
**Możliwe miejsca występowania płynu w strukturach oka w przebiegu wAMD**



**Rysunek 2.**  
**Uproszczony schemat procesu powstania AMD [12]**



## 2.4. Czynniki ryzyka

Głównym czynnikiem ryzyka AMD jest wiek. Większą zachorowalność obserwuje się również wśród osób rasy kaukaskiej w porównaniu z populacją rasy azjatyckiej i czarnej [8]. Ponadto na naturalny proces starzenia się siatkówki wpływ mają uwarunkowania genetyczne, jak również modyfikowalne czynniki środowiskowe, w tym m.in. nawyki żywieniowe. Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia AMD i przyspiesza progresję choroby [4]. Najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju i progresji AMD przedstawiono poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Czynniki ryzyka wpływające na wystąpienie AMD [4]**

Czynnik ryzyka	Opis
<b>Wiek</b>	Choroba pojawia się po 50 r.ż., obserwuje się wzrost zachorowalności wraz z wiekiem
<b>Rasa</b>	Większa zachorowalność wśród osób rasy białej, pomimo że częstość występowania druz jest niezależna od rasy
<b>Czynniki dziedziczne</b>	Zwiększona częstość występowania u członków rodziny osoby chorej; 100% współwystępowanie choroby u bliźniąt homozygotycznych
<b>Palenie tytoniu</b>	Zwiększenie ryzyka zachorowania związane ze wzmożonym stresem oksydacyjnym
<b>Nawyki żywieniowe</b>	Niska zawartość antyoksydantów w osoczu krwi oraz wysoki poziom cholesterolu zwiększają ryzyko wystąpienia AMD
<b>Nadwzroczność</b>	
<b>Jasny kolor tęczówek</b>	Czynniki ryzyka o mniejszym znaczeniu, których związek z AMD nie został potwierdzony w części badań populacyjnych
<b>Przebyta operacja zaćmy</b>	

Czynnik ryzyka	Opis
<b>Schorzenia sercowo-naczyniowe</b>	
<b>Wysoki wskaźnik BMI</b>	
<b>Przewlekła ekspozycja na światło widzialne</b>	
<b>Płeć żeńska <sup>1)</sup></b>	

1) AMD w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety, jednak u osób po 75 r.ż. częściej chorują kobiety.

## 2.5. Rozpoznanie

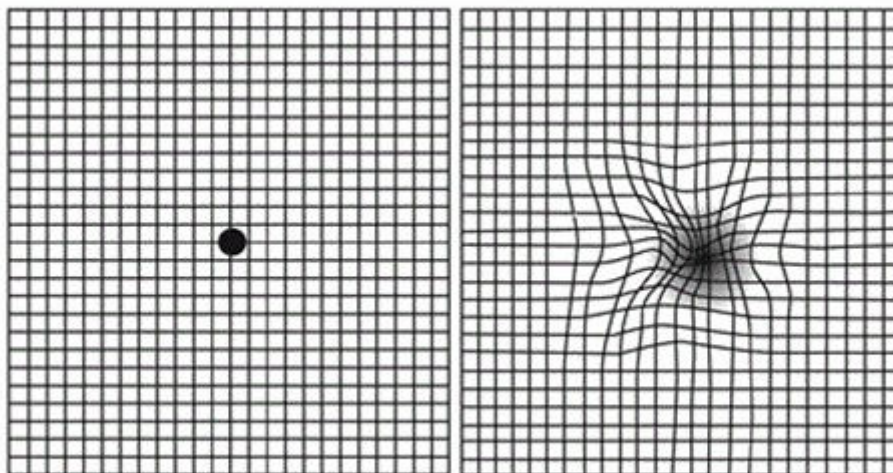
Diagnostyka AMD obejmuje:

- wywiad ogólny i okulistyczny;
- test Amslera;
- ocenę ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) określaną za pomocą tablic Snellena lub tablic ETDRS;
- oftalmoskopię stereoskopową po rozszerzeniu źrenic;
- OCT;
- anfiografię fluoresceinową (wskazaną do określenia rozległości, typu, rozmiaru i lokalizacji CNV);
- angiografię indocyjaninową (opcjonalnie w przypadku braku jednoznacznych wyników angiografii fluoresceinowej oraz OCT, wskazujących na aktywną CNV) [2, 16].

### Test Amslera

Do wczesnego zdiagnozowania zaburzeń widzenia spowodowanych AMD stosuje się test Amslera polegający na obserwacji z odległości 30 cm siatki Amslera – kwadratu o boku 10 cm podzielonego czarnymi liniami przecinającymi się co pół centymetra. Pacjent patrząc badanym okiem w centralny punkt testu obserwuje ewentualne zaburzenia widzenia, falistość linii, przemglenia lub plamy w siatce (Rysunek 3) [14]. Zaletą tego testu jest możliwość jego samodzielnego wykonania. W przypadku zauważenia nieprawidłowości pacjent powinien udać się na kontrolną wizytę okulistyczną [17].

**Rysunek 3.**  
**Test Amslera**



Kwadrat po lewej obrazuje widzenie prawidłowe, po prawej zaburzenia widzenia przy AMD

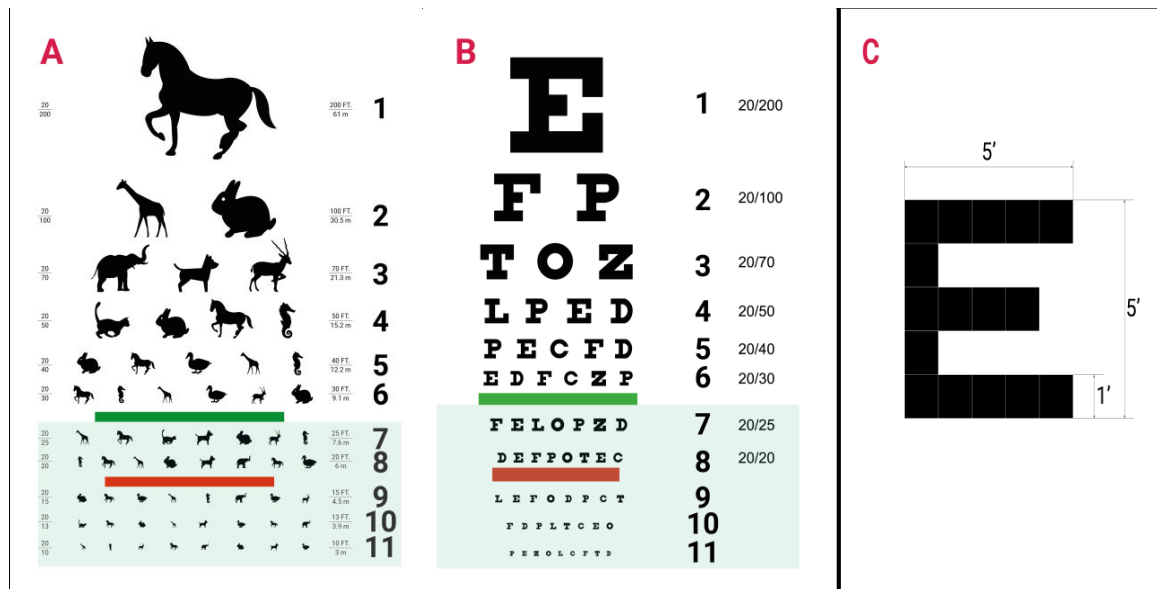
### Ocena ostrości wzroku

U pacjenta z podejrzeniem AMD wykonuje się pełne badanie ostrości wzroku z użyciem tablic Snellena lub tablic ETDRS. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej. W przypadku zastosowania korekcji okularowej ocenia się najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (*best corrected visual acuity*, BCVA) [18, 19].

Ocena ostrości wzroku dokonywana przy użyciu tablicy Snellena zazwyczaj wyrażana jest jako ułamek, gdzie licznik oznacza odległość, z jakiej badany odczytuje optotypy, tj. zestaw znaków różnej wielkości, a mianownik – rozmiar najmniejszego prawidłowo odczytanego optotypu (odległość, z jakiej elementy optotypów widziane są pod kątem 1 minuty, czyli pod kątem, pod którym dwa najbliższe siebie położone punkty widziane są jako odrębne). W Polsce odległość z jakiej pacjent odczytuje optotyp wynosi 5 m co odpowiada 20 stopom w krajach anglosaskich. Optotypy mają w całości wielkość 5 minut kątowych, a elementy odróżniające je od siebie mają wartość 1 minuty kątovej (Rysunek 4, C) [18, 19].



**Rysunek 4.**  
Przykładowe tablice Snellena



**A** – tablica dla dzieci lub osób nieumiejących czytać; **B** – tablica dla dorosłych; **C** – konstrukcja optotypu Snellena

W przypadku, gdy badany prawidłowo rozpoznaje optotypy z ostatniego, najniższego rzędu, jego ostrość wzroku wynosi 5/5 (1,0 w zapisie dziesiętnym), co jest równoznaczne z prawidłową ostrością wzroku. Natomiast, gdy pacjent rozpoznaje tylko optotypy w pierwszym, najwyższym rzędzie na tablicy, jego ostrość wzroku wynosi 5/50 (0,1 w zapisie dziesiętnym) i jest równoznaczna ze stwierdzeniem znacznej słabowzroczności. W przypadku tablicy Snellena – im niższy ułamek, tym wyższy stopień upośledzenia ostrości wzroku. Rząd, w którym badany rozpoznaje 60% optotypów, jest miarą ostrości jego wzroku [18–20].

Tablice ETDRS wprowadzono jako modyfikację tablic Snellena, w celu uzyskania dokładniejszych pomiarów międzyosobniczych oraz uzyskania spójnej precyzji w pomiarach długookresowych. Tablice ETDRS składają się z 10 optotypów, które ułożone są po 5 w każdym rzędzie. Wszystkie rzędy charakteryzują się takim samym stopniem trudności w odniesieniu do liczby i znaczenia optotypów. Ponadto, występują proporcjonalne odległości pomiędzy optotypami i rzędami oraz geometryczny wzrost wielkości optotypów (0,1 log) w poszczególnych wierszach (Rysunek 5). Wprowadzenie większej liczby rzędów odpowiadających gorszej ostrości wzroku oraz identycznej liczby znaków w każdym rzędzie zapewnia precyzyjny i powtarzalny pomiar na wszystkich poziomach utraty wzroku [19].

Badanie przeprowadza się w odległości 4 m od tablicy (13 stóp w krajach anglosaskich). Za poprawnie przeczytany uznaje się rząd, w którym badany potrafi odczytać co najmniej 3 litery (60%). Wynik może zostać podany w postaci liczby prawidłowo odczytanych liter. Zmiana BCVA o  $\geq 3$  linie (15 liter ETDRS) uznawana jest za istotną klinicznie i jest powszechnie wykorzystywana w badaniach klinicznych jako pierwszorzędowy punkt końcowy [21, 22].

**Rysunek 5.**  
Przykładowa tablica ETDRS

ETDRS (4 metry)		Skala logMAR
4/40	A B K P E	1,0
4/32	P X E H M	0,9
4/25	E P H X B	0,8
4/20	B M A O T	0,7
4/16	O T P M A	0,6
4/12,5	X O A E P	0,5
4/10	B P X T K	0,4
4/8	O K T M A	0,3
4/6,3	K T X H O	0,2
4/5	H O M T K	0,1
4/4	H E T A H	0,0
4/3	E T A H	-0,1
4/2,5	E T A H	-0,2
4/2	E T A H	-0,3

Wartość logMAR oznacza minimalną rozdzielczość kątową (minimal angle of resolution), która między każdym rzędem wynosi 0,1. Poszczególne optotypy mają przypisaną wartość 0,02 jednostki logMAR. Za każdy poprawnie przeczytany rząd badany otrzymuje -0,1 jednostki logMAR, z kolei za każdy kolejny poprawnie przeczytany optotyp w następnym rzędzie badany otrzymuje -0,02 jednostki logMAR. Wartość zerowa oznacza brak utraty wzroku, co jest równe ułamkowi dziesiątnemu 1,0 i wartości Snellena 5/5. Wyższe wartości skali wskazują na gorszą ostrość wzroku, natomiast ujemna wartość logMAR oznacza prawidłową ostrość wzroku, tj. wyższą od 1,0 lub 5/5 (Tabela 9) [23].

W poniższej tabeli zestawiono różne skale stosowane w ocenie VA wraz z interpretacją ich wyników.

**Tabela 4.**  
Zestawienie różnych narzędzi stosowanych do oceny VA [24–27]

Zakres VA (ICD-9-CM)	Tablica Snellena			Tablica ETDRS		Skala logMAR	
	Zapis dziesiątny	5 m (Polska)	20 st. (k. anglosaskie)	Liczba liter <sup>a</sup>	4 m (Polska)		
Normalny wzrok	normalny	2,0	5/2,5	20/10	100	4/2	-0,3
		1,6	5/3,2	20/12,5	95	4/2,5	-0,2
		1,25	5/4	20/16	90	4/3	-0,1
		1,0	5/5	20/20	85	4/4	0,0
	prawie normalny	0,8	5/6,3	20/25	80	4/5	0,1
		0,63	5/8	20/32	75	4/6,3	0,2
		0,5	5/10	20/40	70	4/8	0,3
		0,4	5/12,5	20/50	65	4/10	0,4
		0,32	5/16	20/63	60	4/12,5	0,5

Zakres VA (ICD-9-CM)	Tablica Snellena			Tablica ETDRS		Skala logMAR	
	Zapis dziesiętny	5 m (Polska)	20 st. (k. anglosaskie)	Liczba liter <sup>a</sup>	4 m (Polska)		
stąbawzrocność	umiarkowana	0,25	5/20	20/80	55	4/16	0,6
		0,2	5/25	20/100	50	4/20	0,7
		0,16	5/32	20/125	45	4/25	0,8
		0,12	5/40	20/160	40	4/32	0,9
		0,1	5/50	20/200	35	4/40	1,0
		0,08	5/63	20/250	30	4/50	1,1
	znaczna	0,063	5/80	20/320	25	4/63	1,2
		0,05	5/100	20/400	20	4/80	1,3
		0,04	5/125	20/500	15	4/100	1,4
	głęboka	0,03	5/160	20/630	10	4/125	1,5
		0,025	5/200	20/800	5	4/160	1,6
		0,01	5/500	20/2000	2	4/400	2,0
Utarta wzro- ku	całkowita	<0,01	Brak percepcji światła				

st. – stopy; m – metry

a) Parametr obliczany jako  $85+50 \times \log(\log(\text{ułamek Sellena}))$ .

## Oftalmoskopia i obrazowanie

Wstępne rozpoznanie AMD może być ustalone w badaniu oftalmoskopowym dna oka po rozszerzeniu źrenic. W badaniu tym ocenia się stan siatkówki i plamki.

W przypadku wAMD, podczas badania oftalmoskopowego można stwierdzić:

- neowaskularyzację pod RPE lub podsiatkówkową;
- surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej;
- odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki;
- wylewy pod RPE, pod część neurosensoryczną siatkówki, śródsiatkówkowe, podsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklonego;
- twarde wysięki w okolicy plamki;
- bliznowatą tkankę włóknistą;
- naczyniową proliferację siatkówki lub anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe [2].

Ostateczne rozpoznanie można ustalić na podstawie dwóch badań – OCT i angiografii fluoresceinowej. W niektórych przypadkach wykonuje się dodatkowo angiografię indocyjaninową.

OCT to nieinwazyjna metoda umożliwiająca wizualizację struktur siatkówki. W badaniu tym możliwe jest określenie zmian grubości siatkówki, odwarstwienie siatkówki sensorycznej i/lub nabłonka barwnikowego, ocena ubytku RPE oraz błon nowotworstwa naczyniówkowego, jak również określenie

obecności płynu m.in. pod- i śródsiatkówkowego. Badanie to odgrywa istotną rolę przy ocenie aktywności choroby, niezbędnej podczas leczenia anty-VEGF [1, 28].

Angiografia fluoresceinowa to badanie z podaniem kontrastu (fluoresceiny) do żyły pacjenta, uwidaczniającego sieć naczyń krwionośnych w siatkówce. W badaniu tym można uwidocznić CNV w plamce oka, określić jej lokalizację w stosunku do dołka (poddółkowa, zewnętrzdołkowa, pozadołkowa) oraz określić elementy składowe zmiany (np. krew, barwnik, włóknik) [28]. Ponadto na podstawie obrazu uzyskanego w badaniu angiografii fluoresceinowej możliwe jest określenie wielkości i typu CNV. Wyróżnia się następujące typy CNV:

- ukrytą,
- klasyczną,
- mieszaną: minimalnie/przeważająco klasyczną [1, 29].

Klasyczną CNV w początkowych stadiach charakteryzuje obszar jasnej, wyraźnie zaznaczonej fluorescencji o „firankowatych” brzegach. Obserwuje się wyraźny przeciek z tendencją do samoograniczania w obrębie błony. Klasyczna CNV obejmuje zwykle mniejszy rozmiar niż ukryta [1, 29]. Z kolei ukrytą CNV charakteryzuje rozlany obrzęk, czasem wybroczyny podsiatkówkowe. Na zdjęciu angiograficznym obszar fluorescencji ma nieostre granice i stopniowo powiększa się w czasie [1, 29].

Mieszana CNV w badaniu angiograficznym uwidacznia się w postaci częściowo klasycznej (o powierzchni mniejszej niż cała CNV) oraz częściowo ukrytej. Część klasyczną charakteryzują wyraźne granice, z kolei w części ukrytej granice są nieostre. W przeważająco klasycznej CNV, klasyczna neowaskularyzacja obejmuje ponad 50% powierzchni zmiany [1, 29].

Wysiękowe zmiany wymagające diagnostyki różnicowej z AMD obejmują:

- retinopatię cukrzycową;
- CNV towarzyszącą wysokiej krótkowzroczności;
- CNV towarzyszącą chorobom zapalnym np. oczna histoplazmoza, wewnętrzna punktowata choroidiopatia;
- przewlekła surowicza chorioretinopatia, zwłaszcza powikłana rozwojem CNV;
- teleangiektazje okołodołkowe [2].

## 2.6. Obraz kliniczny i rokowanie

Jednym z pierwszych objawów AMD jest zamazane, niewyraźne i mniej ostre widzenie. Charakterystyczne jest również krzywienie obrazu, tzw. metamorfoza, obniżone poczucie kontrastu oraz gorsze widzenie kolorów (Tabela 5). Zaburzenia mogą dotyczyć jednego lub obu oczu. W przypadku, gdy objawy pojawiają się w jednym oku, początkowo mogą być one trudne do uchwycenia dla pacjenta. W miarę postępu choroby dochodzi do nasilenia wspomnianych objawów oraz pojawia mroczek w centralnym polu widzenia (ciemne pole w centrum widzenia). Ostrość wzroku

ogranicza się do widzenia ruchów ręki przed oczami. Widzenie obwodowe jest zwykle zachowane, mimo tego u pacjentów dochodzi do znacznego upośledzenia codziennej aktywności i często stwierdza się u nich ślepotę funkcjonalną. W przypadku suchego AMD progresja choroby przebiega powoli. Z kolei u chorych z wAMD często dochodzi do gwałtownego pogorszenia ostrości wzroku, a w przypadku nieleczonej wAMD w krótkim czasie może dojść do całkowitej ślepoty [12, 30].

**Tabela 5.**  
**Najczęstsze objawy wAMD [1, 12, 30]**

Objawy	Opis
<b>Pogorszenie ostrości wzroku</b>	Ograniczona zdolność dostrzegania drobnych szczegółów
<b>Rozmazany obraz</b>	Rozmycie obrazu w polu widzenia
<b>Zmniejszona wrażliwość na kontrast</b>	Zmniejszona zdolność rozróżniania światła / koloru dwóch bliskich obiektów, praktycznym przykładem jest czytanie przy różnych poziomach oświetlenia
<b>Metamorfopsja</b>	Zniekształcenie obrazu prowadzące do falistego widzenia
<b>Mroczki</b>	Pojawianie się punktowych martwych pól, zwykle w centralnym polu widzenia
<b>Fotopsja (błyski w oku)</b>	Szybkie błyski światła w oku
<b>Problemy z adaptacją w ciemności</b>	Zdolność oka do odzyskania czułości w słabym świetle po ekspozycji na jasne światło

## 2.7. Leczenie

Dostępne obecnie strategie leczenia pomagają zapewnić użyteczne widzenie pacjentom, istotne jest jednak właściwe zdiagnozowanie wczesnych zmian zwyrodnieniowych. Postępowanie terapeutyczne w postaci suchej AMD opiera się głównie na spowolnieniu tempa progresji zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego poprzez suplementację witaminami przeciwutleniającymi i minerałami oraz zmianę stylu życia (dieta, zaprzestanie palenia papierosów, kontrola ciśnienia krwi). Celem działań terapeutycznych w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD jest zahamowanie wzrostu naczyń podsiatkówkowych i rozrostu naczyń siatkówki lub ich całkowita degradacja [3]. Mimo możliwości leczenia AMD nadal pozostaje schorzeniem mogąącym prowadzić do znacznej dysfunkcji wzroku i obniżenia jakości życia osób starszych [4].

### 2.7.1. Terapia anty-VEGF

Aktualnie złotym standardem leczenia wAMD jest doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF [1, 5]. Pierwszym zarejestrowanym preparatem anty-VEGF był pegaptanib sodu, jego rejestracja na terenie Unii Europejskiej miała miejsce w styczniu 2006 roku [31]. Jednakże z uwagi na jego gorszą skuteczność w stosunku do pozostałych, nowszych leków z tej grupy, nie jest on aktualnie rekomendowany do stosowania w wAMD [1, 5]. Rok później na terenie Unii Europejskiej zarejestrowano inny lek będący inhibitorem VEGF – ranibizumab (RAN), a w 2012 roku aflibercept (AFL) [32, 33]. Oba leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem [1, 5].

Dodatkowo w praktyce klinicznej stosuje się bewacyzumab (BVC), który jednak nie posiada rejestracji w wAMD. Jest on zarejestrowany w schorzeniach onkologicznych, zatem u chorych z wAMD może być stosowany wyłącznie na odpowiedzialność lekarza [34]. W lutym 2020 r. na terenie Unii Europejskiej zarejestrowano nowy lek anty-VEGF – brolucizumab (BRO) [35]. Kolejny lek z tej grupy – conbercept – jest aktualnie na etapie badań klinicznych.

W tabeli poniżej zestawiono aktualnie dostępne leki z grupy anty-VEGF (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Aktualnie dostępne produkty z grupy anty-VEGF stosowanych w leczeniu wAMD**

Substancja (produkt)	Opis	Masa cząsteczkowa	Zalecana dawka
<b>Pegaptanib sodu (Macugen) [31, 36]</b>	• zmodyfikowany pegylowany oligonukleotyd, który wiąże się wybiórczo z izoformą VEGF 165 uniemożliwiając kontakt z receptorem	50 kDa	0,30 mg
<b>Bewacyzumab (Avastin) [34, 36]</b>	• rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko wszystkim izoformom VEGF • stosowanie w okulistyce <b>poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)</b> , terapia prowadzona na odpowiedzialność lekarza prowadzącego	149 kDa	1,25 mg
<b>Ranibizumab (Lucentis) [33, 36]</b>	• fragment (Fab) rekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego	48 kDa	0,50 mg
<b>Aflibercept (Eylea) [32, 36]</b>	• ludzkie, rekombinowane białko fuzyjne składające się z fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG i fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2	115 kDa	2,00 mg
<b>Brolucizumab (Beovu) [35, 36]</b>	• jednołańcuchowy fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (scFV)	26 kDa	6,00 mg

Leczenie preparatami anty-VEGF może odbywać się za pomocą różnych schematów (Tabela 7). Początkowo leki stosowane były w sztywnych schematach, co 1 miesiąc w przypadku RAN i co 2 miesiące w przypadku AFL. Jednakże takie podejście generowało duże koszty, a w codziennej praktyce zaobserwowano, że przynajmniej u części pacjentów można zmniejszyć częstość iniekcji bez wpływu na skuteczność terapii. W związku z powyższym, w aktualnej praktyce klinicznej, wypracowano schematy alternatywne – bardziej zindywidualizowane, umożliwiające rzadsze podanie leków bez istotnego wpływu na skuteczność leczenia (Tabela 7) [37–39].

**Tabela 7.**  
**Aktualnie stosowane schematy leczenia wAMD z zastosowaniem inhibitorów VEGF [37–39]**

Schemat leczenia	Opis
<b>Schemat sztywny</b>	• regularne, zaplanowane iniekcje w odstępach miesięcznych lub dwumiesięcznych niezależnie od aktywności choroby i stanu klinicznego pacjenta
<b>Schemat reaktywny</b>	• 3 początkowe podania zaplanowane w miesięcznych odstępach, następnie pacjent jest co miesiąc poddawany kontroli, a iniekcje przeprowadza się w przypadku, gdy w badaniu kontrolnym stwierdza się aktywność procesów chorobowych takich jak zmiany morfologiczne siatkówki i/lub pogorszenie ostrości widzenia

Schemat leczenia		Opis
<b>Schemat proaktywny</b>	<b>TREX</b> (ang. <i>treat and extend</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okres pomiędzy iniekcjami jest stopniowo wydłużany umożliwiając długoterminową kontrolę stanu pacjenta z jednoczesnym ograniczeniem liczby wizyt oraz wykonywanych iniekcji. Schemat jest zwykle zalecany jako dalsze leczenie po wcześniejszej, odpowiednio intensywnej, terapii i jest dostosowywany do konkretnego przypadku.</li> </ul>

Należy mieć na uwadze, że w przypadku wAMD wszelkie opóźnienia rozpoczęcia leczenia oraz odstępstwa od ustalonego reżimu terapii mogą prowadzić do istotnego pogorszenia jakości wzroku pacjentów [40]. Pomimo znacznej elastyczności obecnie stosowanych schematów podawania leków, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują wciąż na brak wystarczającej dostępności do specjalistycznych usług okulistycznych [39–41]. Dodatkowo, wskazuje się na opóźnienia, które wynikają ze strony pacjentów, którzy bagatelizują pierwsze objawy choroby przypisując je naturalnym procesom starzenia [42]. Brak świadomości wynikający z ograniczonej wiedzy na temat wAMD wpływa także niekorzystnie na efektywność już podjętej terapii. Nie jest rzadkością, że pacjenci w trakcie leczenia preparatami anti-VEGF doświadczający nasilenia objawów choroby zgłaszają się do placówek dopiero w wyznaczonych terminach wizyt kontrolnych ryzykując tym samym nieodwracalnym pogorszeniem ostrości wzroku [43].

## 2.7.2. Pozostałe opcje terapeutyczne

Do innych możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu wAMD należą fotokoagulacja laserowa i terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (Tabela 8). Jednakże z uwagi na dostępność dużo skuteczniejszych terapii, opcje te są rekomendowane wyłącznie w wybranych grupach pacjentów. Inne terapie, takie jak terapia przezźreniczna lub plamkowe zabiegi chirurgiczne nie są zalecane do stosowania w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej [1, 5].

**Tabela 8.**  
**Inne metody leczenia wAMD [3]**

Rodzaj terapii	Opis
<b>Fotokoagulacja laserowa</b>	Zastosowanie możliwe w przypadku błon neowaskularnych o dobrze widocznych granicach o lokalizacji poza- lub okołodołkowej (ok. 10% oczu z wAMD).
<b>Terapia fotodynamiczna</b>	Leczenie polega na dożylnym podawaniu substancji fotouczulającej (werteporfiny). Zaletą terapii jest zdolność wybiórczego niszczenia tkanek patologicznych naczyń. Obecnie wskazuje się jednak na krótkotrwały efekt terapeutyczny. U pacjentów leczonych z wykorzystaniem tej metody występują nawroty nowotwórstwa podsiatkówkowego z postępującym pogarszaniem się ostrości wzroku.
<b>Terapia przezźreniczna</b>	Laserowa terapia prowadząca do zniszczenia tkanki neowaskularnej przy stosunkowo niewielkim uszkodzeniu siatkówki sensorycznej. Wyniki leczenia wAMD tą metodą są niejednoznaczne.
<b>Plamkowe zabiegi chirurgiczne</b>	Najczęściej obejmują usunięcie błony podsiatkówkowej, translokację plamki, przeszczep nabłonka barwnikowego w obszar dołka i usunięcie krwotoku podplamkowego. Ze względu na możliwe mniej inwazyjne rodzaje terapii leczenie chirurgiczne wskazane jest w grupie pacjentów z niską wyjściową ostrością wzroku spowodowaną dużymi błonami krwotocznymi lub włóknistymi oraz pacjentów nie reagujących na inne strategie lecznicze.

### 3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z wAMD przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 aktualnych opracowań (opublikowanych w 2013 roku lub później), zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w AMD

Nazwa towarzystwa/organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO)</b>	2014	Zasady postępowania w wAMD	[16]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<i>UK expert panel</i>	2020	Zasady stosowania AFL w schemacie TRESX u pacjentów z wAMD	[38]
<i>American Academy of Ophthalmology (AAO)</i>	2019	Zasady postępowania w AMD	[1]
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2018	Diagnostyka i postępowanie w AMD	[5]
<i>Finnish Ophthalmic Expert Panel</i>	2017	Diagnostyka i postępowanie w wAMD	[44]
<i>European Society of Retina Specialists (EURETINA)</i>	2014	Zasady postępowania w wAMD	[45]
<i>The Royal College of Ophthalmologists (RCO)<sup>a</sup></i>	2013	Zasady postępowania w AMD	[2, 46]

a) Wytyczne RCO zostały opublikowane w 2013 roku, w 2018 roku wytyczne te zostały zastąpione wytycznymi NICE, w związku z tym ich szczegółowe zapisy nie zostały przedstawione.

#### 3.1. Wytyczne polskie

##### 3.1.1. PTO 2014

Wytyczne PTO jako terapię z wyboru w leczeniu wAMD wskazują iniekcje doszklistkowe inhibitorów VEGF, spośród których wymienione zostały: AFL, RAN i BVC, przy czym nie wskazano preferowanej opcji terapeutycznej. Jedynie w przypadku BVC, ze względu na brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w wAMD, podkreślono, że może być on podawany w chorobach okulistycznych wyłącznie na odpowiedzialność lekarza.

W leczeniu wAMD wytyczne dopuszczają ponadto terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny, aczkolwiek jedynie w przypadku chorych, u których nie można wykonać iniekcji doszklistkowej. W pojedynczych przypadkach – u pacjentów, u których obserwowane zmiany są



oddalone od dołka – PTO dopuszcza fotokoagulację laserową. W praktyce jednak terapia ta została zastąpiona preparatami anti-VEGF. Radioterapia i zabiegi chirurgiczne nie są rekomendowane w leczeniu wAMD i nie są stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

Według wytycznych kryteria włączenia pacjenta do leczenia anti-VEGF obejmują:

- wiek >45. r.ż.,
- BCVA 0,05–0,9 pod warunkiem, że obniżenie ostrości wzroku wynika z aktywnej CNV w przebiegu wAMD,
- wszystkie typy zmian CNV w przebiegu wAMD pod warunkiem, że są aktywne,
- zmiany o lokalizacji:
  - poddołkowej
  - okołodołkowej – w przypadku aktywnej zmiany, która zagraża zajęciem dołka oraz obniżeniem ostrości wzroku,
  - pozadołkowej – w wybranych przypadkach.

W przypadku wszystkich terapii anti-VEGF schemat leczenia polega na podaniu 3 iniekcji doszklistkowych w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Po tym czasie terapia może być kontynuowana jedynie wówczas, gdy uzyskano korzystne efekty terapeutyczne (poprawa ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych), w przeciwnym razie należy odstąpić od dalszego leczenia. W przypadku terapii RAN o konieczności wykonania kolejnej iniekcji po fazie wstępnej decyduje lekarz prowadzący na podstawie cech aktywności, takich jak pogorszenie ostrości wzroku lub stwierdzenie zmian anatomicznych (schemat PRN). Podanie kolejnej dawki leku powinno mieć miejsce po stwierdzeniu przynajmniej jednej z poniższych:

- spadek BCVA (w stosunku do wartości z poprzedniej wizyty), który w opinii lekarza prowadzącego spowodowany jest aktywną zmianą w przebiegu wAMD;
- obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) związanego z aktywną CNV,
- narastanie obrzęku lub gromadzenie się nowego płynu podsiatkówkowego (SRF);
- świeże wybroczyny/wylewy śródsiatkówkowe i podsiatkówkowe.

Z kolei w przypadku AFL po fazie wstępnej lek powinien być podawany w odstępach 2-miesięcznych. Po 12 miesiącach odstęp pomiędzy kolejnymi iniekcjami może zostać wydłużony w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych pacjenta.

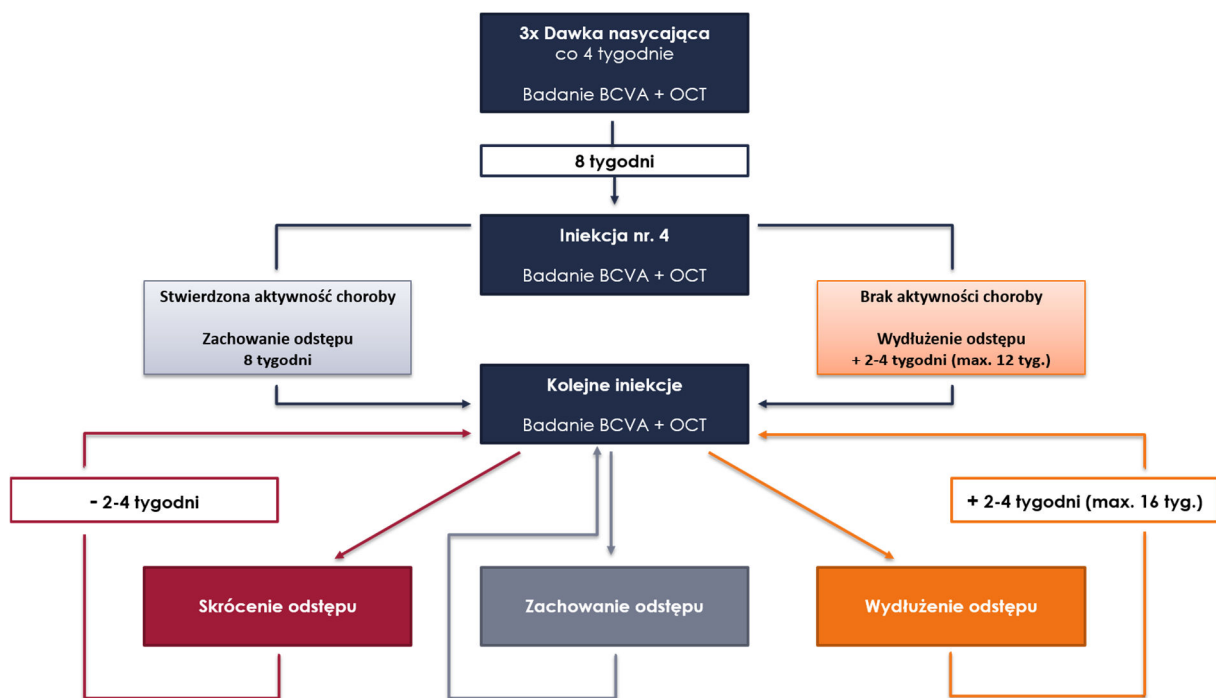
## 3.2. Wytyczne zagraniczne

### 3.2.1. Panel ekspertów UK 2020

W leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych preparatami anti-VEGF wskazuje się na konieczność stosowania elastycznych i bardziej zindywidualizowanych schematów leczenia o charakterze proaktywnym (TRES). Eksperti zaznaczają,

że takie podejście nie wpływa negatywnie na parametry związane z ostrością widzenia a wiąże się z rzadszymi wizytami w gabinetach lekarskich co prowadzi do mniejszego obciążenia pacjenta i systemu. Wydłużanie czasu pomiędzy iniekcjami powinno w tym schemacie następować stopniowo w celu określenia maksymalnego odstępu, w którym nie obserwuje się aktywności choroby (Rysunek 6). Eksperti wskazują, że głównym kryterium decydującym o zmianach długości odstępów pomiędzy iniekcjami powinny być zmiany BCVA oraz obecność płynu w badaniach OCT. Należy tym samym dążyć do całkowitej resorpcji płynów, choć dopuszcza się obecność niewielkiej, stabilnej w czasie objętości SRF (Tabela 10). Eksperti zaznaczają, że w 2018 roku zmieniona została charakterystyka produktu leczniczego Eylea, co pozwala na wykorzystanie AFL w tym reżimie.

**Rysunek 6.**  
**Rekomendowany schemat postępowania w leczeniu pacjentów z wAMD z użyciem AFL w schemacie TREX (Panel Ekspertów z UK) [38]**



**Tabela 10.**  
**Kryteria kwalifikacji do zmiany schematu postępowania w leczeniu pacjentów z wAMD z użyciem AFL w schemacie TREX (panel Ekspertów z UK) [38]**

Skrócenie odstępu	Zachowanie odstępu	Wydłużenie odstępu
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pogorszenie BCVA o <math>\geq 5</math> liter w skali ETDRS;</li> <li>Objawy aktywności choroby w badaniu OCT:               <ul style="list-style-type: none"> <li>IRF i/lub</li> <li>krwotok podsiatkówkowy nieobecny w poprzednim badaniu i/lub</li> <li>wahania SRF</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak objawów pogorszenia BCVA o <math>\geq 5</math> liter w skali ETDRS;</li> <li>Nie stwierdza się obecności płynu w badaniu OCT, lub               <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność płynu zdiagnozowana w badaniu OCT, którego objętość nie ulega zmianie pomimo skrócenia odstępu pomiędzy wizytami kontrolnymi / iniekcjami, oraz</li> <li>Wcześniejsza próba wydłużenia odstępu pomiędzy iniekcjami spowodowała nasilenie objawów choroby</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak objawów pogorszenia BCVA o <math>\geq 5</math> liter w skali ETDRS;</li> <li>Nie stwierdza się obecności płynu w badaniu OCT, lub               <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność płynu zdiagnozowana w badaniu OCT, którego wynik nie ulega zmianie pomimo skrócenia odstępu pomiędzy wizytami kontrolnymi / iniekcjami, oraz</li> <li>Nie podjęto uprzednio próby wydłużenia odstępu pomiędzy iniekcjami</li> </ul> </li> </ul>

### 3.2.2. AAO 2019

Wytyczne, jako terapię z wyboru w pierwszej linii leczenia wAMD, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF – AFL, RAN, BVC. Według wytycznych wszystkie wymienione leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. Z kolei inny lek – pegaptanib sodu – charakteryzuje się gorszą, niż pozostałe leki, skutecznością i jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej. W przypadku BVC, ze względu na jego stosowanie poza zarejestrowanym wskazaniem, wymagana jest świadoma zgoda pacjenta przed iniekcją.

W wytycznych opisano również terapię nowym lekiem – BRO. Wyniki badań klinicznych wskazują na zbliżoną skuteczność BRO i AFL w odniesieniu do poprawy BCVA, jednocześnie lek ten wykazuje przewagę nad AFL w odniesieniu do redukcji grubości siatkówki w polu centralnym, zmniejszenia odsetka pacjentów z obecnością IRF, SRF, sub-RPEF. W chwili opracowywania dokumentu BRO oczekiwał na rejestrację na terenie Stanów Zjednoczonych.

Wytyczne wspominają również o innych dodatkowych terapiach, takich jak PDT z użyciem werteporfiny, czy fotokoagulacji laserowej. Tym niemniej, w obecnej praktyce stosuje się przede wszystkim iniekcje anti-VEGF, dlatego PDT z użyciem werteporfiny jest rzadko wykorzystywana w leczeniu poddołkowej wAMD. Z kolei fotokoagulacja laserowa, ze względu na małą skuteczność oraz pojawienie się nowszych metod leczenia, nie jest rekomendowanym postępowaniem w wAMD.

### 3.2.3. NICE 2018

W leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną wAMD, zaleca się terapię inhibitorami VEGF w postaci iniekcji doszkliskowych RAN lub AFL. BVC nie posiada rejestracji w wAMD, dlatego lekarze biorą pełną odpowiedzialność za jego stosowanie, a pacjenci powinni wyrazić świadomą zgodę na podanie leku. Wytyczne wskazują na brak istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy aktualnie stosowanymi preparatami (AFL, RAN, BVC). Inhibitory VEGF powinny być stosowane wyłącznie u osób, które spełniają poniższe kryteria:

- BCVA mieszczące się w zakresie pomiędzy 6/12 a 6/96,
- brak trwałego uszkodzenia dołka środkowego,
- obszar zmiany  $\leq 12$  powierzchni tarczy nerwu wzrokowego,
- dowody na progresję choroby (wzrost naczyń krwionośnych lub zmiana ostrości wzroku w ostatnim czasie).

Spośród innych terapii pegaptanib sodu nie jest zalecany do stosowania w leczeniu wAMD. Monoterapia PDT również nie jest zalecana w leczeniu zaawansowanego stadium wAMD oraz jako terapia uzupełniająca do leczenia pierwszej linii inhibitorami VEGF. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania PDT jako leczenie uzupełniające do anti-VEGF w drugiej linii leczenia pacjentów

z wAMD, w ramach randomizowanego badania klinicznego. Doszkliskowe podanie kortykosteroidów jako leczenie uzupełniające do inhibitorów VEGF nie jest zalecane.

### **3.2.4. Finnish Current Care Guideline 2017**

Wytyczne, jako terapię z wyboru w pierwszej linii leczenia wAMD, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anty-VEGF – AFL, RAN, BVC. Według wytycznych wszystkie wymienione leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem w pierwszych kilku latach stosowania, jednak czynnikiem różnicującym są koszty terapii.

Ekspertzy zalecają możliwie jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, co poprawia prognozę. Wskazuje się na możliwość rozpoczęcia terapii od zastosowania sztywnego schematu 3 dawek nasycających w postaci comiesięcznych iniekcji lub od razu wejście w schemat PRN. Schemat stosowany podczas kontynuacji terapii powinien być uzależniony od obserwowanej aktywności choroby. Generalnie rekomenduje się prowadzenie terapii w schematach elastycznych umożliwiającym maksymalne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi iniekcjami (PRN, TREX).

Przez brak aktywności choroby rozumie się brak pogorszenia BCVA oraz resorpcję płynów, przy czym w obrazie OCT dopuszcza się minimalną obecność SRF.

### **3.2.5. EURETINA 2014**

W terapii wAMD wytyczne EURETINA, podobnie jak pozostałe organizacje, zalecają stosowanie iniekcji doszkliskowych inhibitorami VEGF – RAN, AFL, BVC. W przypadku BVC, z uwagi na brak rejestracji w omawianym wskazaniu, konieczne jest poinformowanie pacjenta o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem tego leku. Z uwagi na gorszą skuteczność w stosunku do pozostałych inhibitorów VEGF, pegaptanib sodu nie jest rekomendowany przez wytyczne.

Fotokoagulacja laserowa i PDT z użyciem wertepfiny są rekomendowane w przypadku wybranych grup pacjentów, u których iniekcje doszkliskowe anty-VEGF nie są wskazane. Mogą być one stosowane w mniej rozpowszechnionych rodzajach wAMD, jak w przytarczowej lokalizacji CNV. Fotokoagulacja laserowa może być wykonana u kobiet w ciąży z CNV o lokalizacji pozadołkowej, gdyż zarówno iniekcje anty-VEGF, jak i PDT są u nich przeciwwskazane. Wytyczne nie rekomendują radioterapii u pacjentów z wAMD.

## 4. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów

### 4.1. Beovu®, INN-brolucizumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA06 [35].

#### Mechanizm działania

BRO jest jednołańcuchowym fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego Fv o masie cząsteczkowej około 26 kDa. Działanie BRO polega na wiązaniu trzech głównych izoform VEGF-A z większym powinowactwem niż ich biologiczne receptory, przez co hamuje ich aktywność. Wychwył VEGF-A zapobiega aktywacji receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2. BRO powoduje hamowanie procesów proliferacji komórek śródbłonna, tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń [35].

#### Wskazania do stosowania

Produkt BEOVU® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) [35].

#### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka BRO w leczeniu wAMD wynosi 6 mg (co odpowiada 0,05 ml roztworu) we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby [35].

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzanane zakażenie oka lub jego okolic, czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej [35].

## Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane ( $\geq 5\%$ ) działania niepożądane związane z doszkliskowym podaniem BRO to: pogorszenie ostrości wzroku (7,3%), zaćma (7,0%), wylew spojówkowy (6,3%) i męty w ciele szklistym (5,1%) [35].

Do najcięższych działań niepożądanych należały: ślepotą (0,8%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,7%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) oraz odwarstwienie siatkówki (0,7%).

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 11.

**Tabela 11.**  
**Częstość działań niepożądanych leku Beovu [35]**

Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień)</li> <li>• obniżenie ostrości wzroku</li> <li>• krwotok siatkówkowy</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej</li> <li>• zapalenie tęczówki</li> <li>• odłączenie ciała szklistego</li> <li>• przedarcie siatkówki</li> <li>• zaćma</li> <li>• wylew spojówkowy</li> <li>• męty w ciele szklistym</li> <li>• ból oka</li> <li>• wzrost ciśnienia śródgałkowego</li> <li>• zapalenie spojówek</li> <li>• przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki</li> <li>• niewyraźne widzenie</li> <li>• otarcie rogówki</li> <li>• punkcikowate zapalenie rogówki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ślepotą</li> <li>• zapalenie wnętrza gałki ocznej</li> <li>• niedrożność tętnicy siatkówki</li> <li>• odwarstwienie siatkówki</li> <li>• przekrwienie spojówek</li> <li>• nasilone łzawienie</li> <li>• nieprawidłowe odczucia w oku</li> <li>• odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki</li> <li>• zapalenie ciała szklistego</li> <li>• zapalenie w obrębie komory przedniej oka</li> <li>• zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego</li> <li>• odczyn zapalny w komorze przedniej</li> <li>• obrzęk rogówki</li> <li>• krwotok do ciała szklistego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrożność naczyń siatkówki</li> <li>• zapalenie naczyń siatkówki</li> </ul>

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej i odwarstwienia siatkówki. Podczas każdego podania produktu Beovu należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań.

Podczas stosowania produktu Beovu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki zwykle w przebiegu zapalenia śródgałkowego. U pacjentów, u których wystąpią takie zdarzenia, należy przerwać leczenie produktem Beovu i niezwłocznie zastosować leczenie.

Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować wystąpienie wyżej wymienionych zdarzeń.

#### Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego po podaniu inhibitorów VEGF, w tym brolucizumabu. Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niekontrolowaną jaskrą (nie wstrzykiwać produktu Beovu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi  $\geq 30$  mmHg). Musi być monitorowane zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie nerwu wzrokowego, oraz wdrożone odpowiednie postępowanie dotyczące ciśnienia śródgałkowego i ukrwienia nerwu wzrokowego.

#### Leczenie obojga oczu

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolucizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu.

#### Immunogenność

Ze względu na to, że brolucizumab jest białkiem terapeutycznym, ma on potencjalne działanie immunogenne. Należy pouczyć pacjentów, by informowali swojego lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich objawów, jak ból oka lub zwiększone uczucie dyskomfortu, pogorszenie zaczerwienienia oka, nieostre lub osłabione widzenie oraz zwiększenie liczby małych cząstek w polu widzenia bądź zwiększoną wrażliwość na światło.

#### Jednoczesne stosowanie innych produktów anti-VEGF

Dane na temat jednoczesnego stosowania produktu Beovu z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF w tym samym oku nie są dostępne. Brolucizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (o działaniu układowym lub miejscowym po podaniu do oka).

#### Wstrzymanie leczenia

Podobnie jak w przypadku terapii innymi produktami anti-VEGF podawanymi do ciała szklanego, podanie dawki produktu należy wstrzymać i nie wznawiać wcześniej niż w zaplanowanym terminie podania kolejnej dawki, w przypadku, gdy wystąpi:

- pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- przerwanie ciągłości siatkówki;

- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg lub 28 dni po zabiegu.

#### Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Do czynników ryzyka związanych z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu wysiękowej postaci AMD produktami anty-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie brolucizumabem należy zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

#### Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

#### Działania ogólnoustrojowe po podaniu do ciała szklanego

Po podaniu inhibitorów VEGF do ciała szklanego zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym krwotoków nie dotyczących oczu i tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. Dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z AMD, u których w wywiadzie wystąpił udar, przemijający napad niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów [35].

#### **Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy BEOVU® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13. lutego 2020 r. [35].

#### **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku BRO (produkt leczniczy BEOVU) nie jest obecnie refundowany w Polsce [47].

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Novartis Europharm Limited [35].



## 4.2. Eylea<sup>®</sup>, INN-aflibercept

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05 [32].

### Mechanizm działania

AFL jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. AFL działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory, przez co hamuje ich biologiczną aktywność. VEGF-A i PlGF mogą działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonna. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonna. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który obecny jest także na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i ich nadmierną przepuszczalność [32].

### Wskazania do stosowania

Produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności [32].

### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka AFL w leczeniu wAMD wynosi 2 mg (co odpowiada 50 µl roztworu). Leczenie 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, jednak na podstawie oceny lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

W oparciu o obserwacje parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć stosując schemat dawkowania TREX, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami stopniowo się zwiększa o 2 lub 4 tygodnie podtrzymując uzyskaną odpowiedź kliniczną. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić

odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia.

Podanie leku możliwe jest wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklстого. Iniekcje należy wykonywać przy zapewnieniu odpowiedniego znieczulenia i jałowości. Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklстого pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego [32].

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzewane zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy, czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej [32].

## Działania niepożądane:

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 12.

**Tabela 12.**  
**Częstość działań niepożądanych leku Eylea [32]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszona ostrość widzenia,</li> <li>• krwotok spojówkowy,</li> <li>• ból oka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki<sup>a</sup>,</li> <li>• odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki,</li> <li>• zwyrodnienie siatkówki,</li> <li>• krwotok do ciała szklстого,</li> <li>• zaćma, w tym korowa, jądrowa, podtorebkowa,</li> <li>• nadżerka rogówki,</li> <li>• otarcie rogówki,</li> <li>• wzrost ciśnienia śródgałkowego,</li> <li>• niewyraźne widzenie,</li> <li>• męty w ciele szklстым,</li> <li>• odłączenie ciała szklстого,</li> <li>• ból w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• uczucie obecności ciała obcego w oku,</li> <li>• zwiększone łzawienie,</li> <li>• obrzęk powieki,</li> <li>• krwawienie w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• punktowate zapalenie rogówki,</li> <li>• przekrwienie spojówek,</li> <li>• przekrwienie gałki ocznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• zapalenie wnętrza gałki ocznej,</li> <li>• odwarstwienie siatkówki,</li> <li>• przedarcie siatkówki,</li> <li>• zapalenie tęczówki,</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka,</li> <li>• zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego,</li> <li>• zmętnienia soczewki,</li> <li>• ubytek nabłonka rogówki,</li> <li>• podrażnienie w miejscu iniekcji,</li> <li>• nieprzyjemne uczucie w oku,</li> <li>• podrażnienie powieki, rozbłyśki w komorze przedniej,</li> <li>• obrzęk rogówki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ślepota,</li> <li>• zaćma urazowa,</li> <li>• zapalenie ciała szklстого,</li> <li>• ropostek</li> </ul>

a) Schorzenia o których wiadomo, że są związane z AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących AMD.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklстого – może wystąpić: zapalenie wnętrza gałki ocznej, stan zapalny wewnątrz oka, przedarciowe odwarstwienie siatkówki,

przedarcie siatkówki oraz jatrogena zaćma urazowa; podczas podawania AFL należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia;

- Ze względu na obserwowany wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy stosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać AFL, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi  $\geq 30$  mmHg), a we wszystkich przypadkach należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;
- Ze względu na fakt, iż AFL jest produktem białkowym może wywoływać odczyny immunologiczne – należy poinstruować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego (ból, światłowstręt, zaczerwienienie), gdyż mogą być to objawy świadczące o nadwrażliwości;
- Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Eylea w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego;
- Brak systematycznych badań bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu. Jednoczesne leczenie obu oczu może spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia układowych działań niepożądanych;
- Brak danych na temat jednoczesnego stosowania produktu Eylea z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF;
- Rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki;
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3. lub 4.;
- W przypadku pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia;
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia pogorszenia BCVA o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku lub wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych;

- Ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz u chorych na cukrzycę z HbA1c > 12% lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, oraz brak doświadczeń u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce), oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być uwzględnione przez lekarza [32].

### **Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy Eylea został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 22 listopada 2012. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 lipca 2017 [32].

### **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18. lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1. marca 2020 roku AFL (produkt leczniczy Eylea) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) [47].

### **Podmiot odpowiedzialny**

Bayer AG, Niemcy [32].

## **4.3. Lucentis<sup>®</sup>, INN-ranibizumab**

### **Grupa farmakoterapeutyczna**

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04 [33].

### **Mechanizm działania**

RAN jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko VEGF typu A. RAN wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A, zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego [33].

### **Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Lucentis wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyń siatkówki (CNV),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), tj. zakrzepu żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO) [33].

### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis wynosi 0,5 mg (co odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykniętego leku) w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, aż do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.

W przypadku braku poprawy w trakcie kontynuacji leczenia, leczenie powinno być przerwane.

U pacjentów leczonych według schematu TREX, po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skrócić.

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach jałowych. 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.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne zakażenie oka lub jego okolic, czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej [33].

### Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 13.

**Tabela 13.**  
**Częstość działań niepożądanych leku Lucentis [33]**

Bardzo często (≥1/10) <sup>a</sup>	Często (≥1/100 do <1/10) <sup>a</sup>	Niebył często (≥1/1000 do <1/100) <sup>a</sup>
• Zapalenie nosogardła,	• Zakażenia układu moczowego,	• ślepota,

Bardzo często (≥1/10) <sup>a</sup>	Często (≥1/100 do <1/10) <sup>a</sup>	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy,</li> <li>• zapalenie ciała szklonego,</li> <li>• odłączenie ciała szklonego,</li> <li>• krwotok w obrębie siatkówki,</li> <li>• zaburzenia widzenia,</li> <li>• ból oka,</li> <li>• męty w ciele szklonym,</li> <li>• krwotok spojówkowy,</li> <li>• podrażnienie oka,</li> <li>• uczucie obecności ciała obcego w oku,</li> <li>• nasilone łzawienie,</li> <li>• zapalenie powiek,</li> <li>• suchość oka,</li> <li>• przekrwienie oka,</li> <li>• świąd oka,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• zwiększone ciśnienie śródgałkowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• lęk,</li> <li>• zwyrodnienie lub zaburzenie siatkówki,</li> <li>• odwarstwienie siatkówki,</li> <li>• przedarcie siatkówki,</li> <li>• odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki,</li> <li>• przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki,</li> <li>• spadek ostrości wzroku,</li> <li>• krwotok do ciała szklonego,</li> <li>• zaburzenia ciała szklonego,</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka,</li> <li>• zapalenie tęczówki,</li> <li>• zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego,</li> <li>• zaćma, w tym podtorebkowa,</li> <li>• zmętnienie torebki tylnej soczewki,</li> <li>• punktowate zapalenie rogówki,</li> <li>• otarcie nabłonka rogówki,</li> <li>• odczyn zapalny w komorze przedniej,</li> <li>• zamazane widzenie,</li> <li>• krwotok w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• krwotok w obrębie oka,</li> <li>• zapalenie spojówek,</li> <li>• alergiczne zapalenie spojówek,</li> <li>• wydzielina z oka,</li> <li>• fotopsja, światłowstręt,</li> <li>• uczucie dyskomfortu w oku,</li> <li>• obrzęk lub ból powieki,</li> <li>• przekrwienie spojówek,</li> <li>• kaszel, nudności, reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie wnętrza gałki ocznej,</li> <li>• wysięk ropny w komorze przedniej oka,</li> <li>• wylew krwi do przedniej komory oka,</li> <li>• keratopatia,</li> <li>• zrosty tęczówki,</li> <li>• złogi w rogówce,</li> <li>• obrzęk rogówki,</li> <li>• fałdy</li> <li>• rogówki,</li> <li>• ból w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia,</li> <li>• nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka,</li> <li>• podrażnienie powieki</li> </ul>

a) Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).

b) Obserwowane jedynie w populacji DME.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklonego – możliwość wystąpienia zapalenia wnętrza gałki, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej. Podczas podawania produktu Lucentis należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań oraz należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, w celu wczesnego rozpoczęcia leczenia ewentualnego zakażenia;
- Ze względu na obserwowany przemijający wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklonego należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;
- Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia układowych działań niepożądanych w leczeniu produktem Lucentis jednocześnie obu oczu w porównaniu z leczeniem jednego oka;
- Ze względu na potencjalne właściwości immunogenne nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości u pacjentów z DME; należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali nasilenie

stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka;

- Produktu Lucentis nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (o działaniu układowym lub do oka) anty-VEGF;
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia: pogorszenia BCVA o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku, ciśnienia śródgałkowego  $\geq 30$  mmHg, rozerwania siatkówki, wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany oraz w przypadku przeprowadzenia lub planowania operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni przed lub po zabiegu;
- Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia przedarciowego odwarstwienia siatkówki lub otworów w plamce 3. lub 4. stopnia;
- Lekarz powinien wziąć pod uwagę brak doświadczeń w leczeniu: pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklistego; u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, cukrzycową retinopatią proliferacyjną, u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce; pacjentów z cukrzycą i HbA1c powyżej 12% oraz z niekontrolowanym nadciśnieniem; Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I;
- Brak wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ RAN na pacjentów z niedokrwienną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych;
- Po iniekcji doszklistkowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne, są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów [33].

### Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Lucentis został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 22 stycznia 2007 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 11 listopada 2016 [33].

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18. lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1. marca 2020 roku ranibizumab (produkt leczniczy Lucentis) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) [47].

## Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited, Irlandia [33].

## 4.4. Avastin<sup>®</sup>, INN-bevacizumab

### Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07

### Mechanizm działania:

BVC wiąże się z VEGF (kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy), hamując jego interakcje z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie, normalizuje powstające unaczynienie oraz zatrzymuje nowotworzenie naczyń [34].

### Wskazania do stosowania:

Preparat Avastin zgodnie z rejestracją wskazany jest w leczeniu schorzeń nowotworowych [34].

W związku z brakiem rejestracji do podawania doszklistkowego wykorzystanie BVC w okulistyce, w tym u chorych z wAMD, odbywa się wyłącznie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) za zgodą pacjenta i na odpowiedzialność lekarza.

Należy podkreślić, iż BVC nie jest fabrycznie konfekcjonowany w dawkach umożliwiających bezpośrednie podanie doszklistkowe. Dlatego też przed zastosowaniem w leczeniu wAMD konieczne jest jego odpowiednie rozporcjowanie w celu uzyskania pożądanej dawki docelowej dla iniekcji.

### Dawkowanie i sposób podawania

Preparat podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi *off-label* na odpowiedzialność lekarza prowadzącego. Dawka oceniana w badaniach klinicznych to 1,25 mg BVC podawana w odstępach comiesięcznych lub w schemacie PRN [1, 45].

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, ciąża [34].



**Działania niepożądane:**

Większość badań notowała brak poważnych działań niepożądanych. Do zanotowanych działań niepożądanych można zaliczyć: łzawienie z warstwy barwnikowej siatkówki (RPE) u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano odwarstwienie nabłonka barwnikowej siatkówki. Do innych działań niepożądanych zaliczono m.in.: niedokrwienie siatkówki, krwotok podsiatkówkowy, podrażnienie lub ból gałki ocznej, podwyższenie ciśnienia, ból głowy, ścieranie rogówki, uszkodzenia soczewki, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, stan zapalny lub zapalenie błony naczyniowej oka, progresję zaćmy, utratę wzroku, centralne zamknięcie tętnicy siatkówki, przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu i śmierć [48, 49].

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego (z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka) – możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym: zakaźnego zapalenia struktur wewnętrznych oka, zapalenia wewnątrzgałkowego (jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklanego), odwarstwienia siatkówki, przedarcia warstwy barwnikowej siatkówki, wzrostu ciśnienia śródgałkowego, krwawienia wewnątrzgałkowego (krwotok do ciała szklanego lub siatkówkowy), krwawienia spojówkowe. Niektóre z wymienionych działań niepożądanych były przyczyną trwałej utraty wzroku różnego stopnia, w tym również trwałej ślepoty [34];
- Po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej [34].

**Status rejestracyjny:**

Preparat Avastin nie posiada rejestracji w leczeniu pacjentów z wAMD [34].

**Status refundacyjny w Polsce:**

Aktualnie produkt leczniczy Avastin nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu wAMD w ramach programu lekowego. Pacjenci z wAMD mogą jednak otrzymywać BVC w ramach hospitalizacji rozliczanej zgodnie z grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”. Ta opcja terapeutyczna przeznaczona jest jednak dla chorych, którzy zostali wyłączeni z dedykowanego programu lekowego lub nie zostali do niego zakwalifikowani. W ramach grupy B84 nie ma możliwości rozliczenia iniekcji doszkliskowych wśród pacjentów objętych programem [50, 51].

**Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce:**

Avastin (Roche Registration Limited, Wielka Brytania).

## 5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 5.1. Aktualna praktyka kliniczna w warunkach polskich i status refundacyjny opcji terapeutycznych

W Polsce chorzy z wAMD mają dostęp do leczenia inhibitorami VEGF od września 2010 roku, kiedy to wraz z zarządzeniem prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzono grupę B02 dla leczenia wAMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF (RAN lub AFL). Terapia anty-VEGF dostępna była w ramach leczenia szpitalnego. W pierwszym roku od powstania grupy z leczenia skorzystało 1154 pacjentów, z kolei w roku 2015 roku anty-VEGF leczonych było 9713 pacjentów [12].

W maju 2015 r. zaczął obowiązywać program lekowy „Leczenie wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, w ramach którego pacjenci z wAMD, spełniający kryteria kwalifikacyjne (Rozdz. 5.2), mają dostęp do terapii AFL i RAN [52]. Celem wprowadzenia nowego programu lekowego było zapewnienie pacjentom z wAMD większej dostępności do skutecznego leczenia za pomocą iniekcji doszkliskowych leków anty-VEGF (z zachowaniem odpowiedniej częstości podań leku i monitorowania stanu pacjenta leczonego w programie). Tym samym z końcem grudnia 2015 r. grupa B02 została zlikwidowana.

Ponadto w Polsce istnieje możliwość podania iniekcji doszkliskowych BVC (*off-label*) w ramach grupy JGP – B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” – procedura ICD-9: 99.293 „Wstrzyknięcie rekombinowanych białek”. Leczenie szpitalne w zakresie okulistyki świadczone jest nieodpłatnie i może być wykonywane w placówkach, które posiadają kontrakt z NFZ w powyższym zakresie. W ramach tej grupy nie dopuszcza się jednak rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego. Grupa ta przeznaczona jest m.in. dla chorych, którzy zostali wyłączeni z leczenia w ramach programu lub nie zostali do niego zakwalifikowani, zatem BVC we wnioskowanej populacji nie jest opcją refundowaną [50, 51].

Na podstawie danych NFZ (portal IkarPro) można wywnioskować, że liczba osób leczonych w ramach programu lekowego zwiększa się z roku na rok. W 2016 r., który był pierwszym pełnym rokiem obowiązywania programu, leczeniem objętych było 11 985 pacjentów, zaś w 2018 r. 21 764. W pierwszej połowie 2019 r. w ramach programu leczenie anty-VEGF otrzymało 20 903 chorych. Większość pacjentów (>70%) jest leczonych za pomocą iniekcji doszkliskowych AFL (Tabela 14) [47].

**Tabela 14.**  
**Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70**

Interwencja	2015		2016		2017		2018		2019	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
<b>AFL</b>	bd	bd	10 440	87,11%	13 218	76,78%	15 941	73,24%	18 934	71,46%
<b>RAN</b>	bd	bd	1 545	12,89%	3 998	23,22%	5 823	26,76%	7 563	28,54%
<b>Łącznie</b>	2 441	100%	11 985	100%	17 216	100%	21 764	100%	26 497	100%

W przypadku wAMD bardzo istotne jest jak najszybsze zdiagnozowanie i rozpoczęcie leczenia, co bezpośrednio przekłada się na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W Polsce pomimo dostępu do nowoczesnej terapii, pacjenci z wAMD wciąż mają problem z odpowiednio szybką diagnozą oraz wdrożeniem terapii. Zgodnie z raportem Stowarzyszenia Retina AMD Polska czas rozpoczęcia leczenia preparatem anti-VEGF od chwili diagnozy wynosi zwykle 3 miesiące, niekiedy pacjenci rozpoczynają leczenie po upływie ponad pół roku. Wyniki raportu wskazują, że tylko co 10. chory na AMD w Polsce ma szansę na uratowanie wzroku [41]. Wskazuje to, że problem dostępności do terapii wciąż jest aktualny, a biorąc pod uwagę wzrost rozpowszechnienia choroby wynikający ze starzenia się populacji będzie on narastał.

Na podstawie raportów publikowanych w portalu IkarPro nt. kolejek w programach lekowych wynika, że na koniec marca 2020 r. na rozpoczęcie terapii inhibitorami VEGF czekało 1315 osób, a średni czas oczekiwania wynosił 10 dni. Jednakże w nielicznych ośrodkach czas ten przekraczał 100 dni [47]. Co prawda, w marcu 2018 roku zmieniono tryb przyjęć do programu lekowego AMD. Realizacja programu została przesunięta z trybu hospitalizacji i hospitalizacji jednodniowej do trybu ambulatoryjnego, co znacząco zmniejszyło koszty obsługi programu [53] i usprawniło przyjęcia pacjentów. Niemniej jednak ze względu, iż schematy podawania leków wymagają przeprowadzania iniekcji co kilka miesięcy w ściśle określonych terminach, wiele ośrodków zmagają się wciąż z problemami organizacji pracy w ich placówkach. W dużym tempie wzrasta też liczba pacjentów do przeprowadzenia iniekcji doszkliskowych, które wykonywane są nie tylko u pacjentów z AMD, lecz również z cukrzycowym obrzękiem plamki czy z zakrzepem żyły środkowej siatkówki, co utrudnia wprowadzenie leczenia u nowych pacjentów, kwalifikujących się do programu lekowego. Rozwiązaniem tego problemu byłaby terapia, która nie wymagałaby iniekcji (co na tę chwilę nie jest możliwe) lub terapia, która ograniczyłaby częstość podań.

## **5.2. Program lekowy B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)**

### **Kryteria kwalifikacji do programu lekowego**

O kwalifikacji pacjenta do programu lekowego decyduje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem, powoływany

przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Decyzję o kwalifikacji pacjenta do podania kolejnej dawki leku podejmuje lekarz prowadzący [52].

Do kryteriów kwalifikacji do podania AFL lub RAN należą:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna) [52].

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:

- w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 – Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego, lub
- u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych,

pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu [52].

### **Kryteria wyłączenia z programu lekowego**

- nadwrażliwość na ranibizumab lub aflibercept (w zależności od zastosowanego leczenia) lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynne zakażenie oka lub jego okolic;
- czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;
- okres ciąży lub karmienia piersią;
- wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
- przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia;

- brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);
- progresja choroby definiowana jako:
  - pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości  $<0,2$  określonej wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, lub
  - obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna) [52].

### Schemat dawkowania leków w programie

	AFL	RAN
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana dawka wynosi <b>2 mg</b>, co odpowiada 50 <math>\mu</math>L roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana dawka wynosi <b>0,5 mg</b>, co odpowiada 50 <math>\mu</math>L roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe.</li> </ul>
<b>Faza wstępna leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie rozpoczyna się od <b>1 wstrzyknięcia na miesiąc</b> (w odstępach co najmniej 28 dni, nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) <b>przez 3 kolejne miesiące</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie rozpoczyna się od <b>1 wstrzyknięcia na miesiąc</b> (w odstępach co najmniej 28 dni, nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) <b>do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby</b>, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia.</li> </ul>
<b>Kontynuacja leczenia i monitorowanie pacjenta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia <b>co 2 miesiące</b>.</li> <li>• Po pierwszych <b>12 miesiącach</b> leczenia <b>odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić</b> – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.</li> <li>• Po pierwszych 12 miesiącach badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane <b>nie rzadziej niż co 2 miesiące</b> (tj. nie rzadziej niż co 62 dni).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są <b>ustalane przez lekarza prowadzącego</b> i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić <b>co najmniej 4 tygodnie</b>.</li> <li>• W przypadku, gdy odstęp pomiędzy podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane <b>nie rzadziej niż co 2 miesiące</b> (tj. nie rzadziej niż co 62 dni).</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciałami monoklonalnego anty-VEGF / rekombinowanego białka fuzyjnego (w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</li> </ul>	

W przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii lekarz prowadzący może zmienić dotychczas podawany lek (pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu) na lek z inną substancją czynną finansowaną w ramach programu, jednak nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku. Za brak skuteczności terapii należy uznać:

- pogorszenie ostrości wzroku w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu, lub

- utrzymującą się lub cyklicznie nawracającą aktywność choroby, tj. płyn podsiatkówkowy lub obrzęk siatkówki, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu i gdy nie doszło do nieodwracalnych zmian w plamce w postaci dominującego bliznowacenia lub zaniku [52].

### **5.2.1. Zgodność zapisów programu lekowego z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego**

Kryteria włączenia do programu lekowego są odmienne od wskazań do leczenia anti-VEGF wymienionych w wytycznych PTO [16]. Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z BCVA mieszającą się w zakresie 0,2–0,8 wg tablicy Snellena. Z kolei wytyczne zalecają terapię u osób z BCVA mieszającą się w zakresie 0,05–0,9, a więc u pacjentów ze znacznie szerszym zakresem ostrości wzroku, w tym u osób ze znaczną utratą widzenia.

Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego, schemat dawkowania AFL w pierwszym roku terapii – po pierwszych 3 iniekcjach leku – zakłada podawanie leku co 2 miesiące w schemacie sztywnym. Po tym czasie odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony lub skrócony – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych, co odpowiada schematowi PRN (schemat reaktywny). Natomiast zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla Eylea, po pierwszych 3 iniekcjach leku (podawanych co 4 tygodnie), AFL powinien być podawany w odstępach dwumiesięcznych lub według schematu TREX (schemat proaktywny) [32]. Schemat dawkowania dla RAN uwzględniony w programie lekowym dla AMD jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego i odpowiada on schematowi PRN; z tą uwagą, że w charakterystyce leku przewidziano także możliwość zastosowania reżimu TREX [33].

## **5.3. Koszty terapii anti-VEGF w ramach programu lekowego**

### **5.3.1. Koszt AFL i RAN**

Ceny preparatów zawierających AFL (Eylea) oraz RAN (Lucentis) ustalono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [54]. Dodatkowo na podstawie odnalezionego przetargu ogłoszonego przez Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie (data zamieszczenia ogłoszenia: 17 września 2019 r, data publikacji informacji o wyborze najkorzystniejszej oferty: 16 stycznia 2020) oszacowano realną cenę preparatu Eylea oraz Lucentis [55].

Zgodnie z wykazem leków refundowanych oficjalna cena preparatu Eylea jest niższa od ceny RAN (Tabela 15). W praktyce jednak koszty obu leków są zbliżone (Tabela 16). Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych Eylea oraz Lucentis, każdą ampułkostrzykawkę lub fiolkę należy podawać tylko do jednego oka, jednak jak wynika z odnalezionych dokumentów dotyczących

praktyki klinicznej w Polsce, w przypadku obu leków jedna fiolka podawana jest dwóm pacjentom [56]. Zatem rzeczywisty koszt w przypadku obu preparatów może być o połowę niższy.

**Tabela 15.**  
**Cena AFL i RAN wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [54]**

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Limit finansowania
<b>AFL</b>	3837000137095	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. a 100 µl	2808,00 zł	2948,40 zł	2948,40 zł
<b>RAN</b>	5909990000005	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 0,23 ml	3133,41 zł	3290,08 zł	3290,08 zł

**Tabela 16.**  
**Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea oraz Lucentis [55]**

Opis przedmiotu zamówienia	Wartość brutto	Ilość	Cena jedn. brutto
<b>AFL 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań fiolka, przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego</b>	167 200,20 zł	100,00	1 672,00 zł
<b>RAN 2,3 mg/0,23 ml inj. x 1 fiolka</b>	169,985,52 zł	100,00	1 699,86 zł

Dodatkowo na całkowite koszty terapii składają się koszty iniekcji doszkliskowej, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania leczenia. Koszty te nie zależą jednak od zastosowanego preparatu, zatem nie są kosztami różnicującymi. Szczegółowa analiza całkowitych kosztów terapii opcjonalnych została przedstawiona w ramach analizy wpływu na budżet, która stanowi integralną część niniejszego opracowania HTA.

## 5.4. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu wAMD – BRO, AFL, RAN i BVC. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

W przypadku BRO, australijska agencja PBAC w sposób negatywny odniosła się do finansowania leku u osób z AMD. Agencja swoją decyzję argumentuje tym, iż w badaniu klinicznym u pacjentów leczonych BRO obserwowano zwiększoną częstość ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych w stosunku do terapii AFL [57]. Terapia trafiła jednak do ponownej oceny agencji, a jej wyniki powinny być znane z końcem kwietnia 2020 r [58]. Pozostałe agencje nie wydały do tej pory rekomendacji dotyczących finansowania BRO. Na stronach NICE, SMC i CADTH widnieje informacja, że proces zmierzający do wydania stanowiska przez agencje jest w toku. Zakończenie procesu w przypadku NICE i SMC planowane jest na lipiec, a CADTH na kwiecień 2020 r.

W przypadku AFL większość agencji, w tym polska AOTMiT, w sposób pozytywny odniosły się do jego finansowania w leczeniu wAMD [59–66]. Francuska agencja również wydała pozytywną rekomendację jednak z zaznaczeniem, że konieczna będzie ponowna ocena leku uwzględniająca porównanie schematu podawania AFL co 2 miesiące ze schematem PRN (po pierwszym roku leczenia) [59]. Z kolei niemiecki IQWiG, w oparciu o analizę badań klinicznych, wydał opinię, że AFL nie oferuje dodatkowej korzyści w porównaniu z obecną standardową terapią – RAN [67].

Finansowanie RAN zostało pozytywnie zaopiniowane przez wszystkie agencje [68–73]. AOTMiT rekomenduje finansowanie RAN u pacjentów z wAMD pod warunkiem obniżenia ceny leku. W ocenie Prezesa AOTMiT koszty terapii RAN powinny być porównywalne z kosztami terapii AFL [68, 74]. Brytyjski NICE rekomenduje finansowanie RAN u chorych z wAMD spełniających poniższe kryteria:

- BCVA mieszcząca się pomiędzy 6/12 a 6/96;
- brak trwałych uszkodzeń dołka środkowego;
- wymiary zmiany  $\leq 12$  obszarów tarczy nerwu wzrokowego w największym wymiarze;
- progresja choroby (dowody na wzrost naczyń krwionośnych lub zmianę ostrości wzroku w ostatnim czasie) [69].

Francuska HAS oraz australijska agencja PBAC rekomendują finansowanie RAN u chorych z wAMD z neowaskularyzacją naczyniówkową o lokalizacji poddołkowej [70, 71]. Z kolei kanadyjska (CADTH) wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania RAN u chorych z wAMD w przypadku, gdy plan leczenia zakłada podanie do 15 fiolek leku na pacjenta do lepiej widzącego oka [72].

Żadna z agencji nie odniosła się do finansowania BVC w analizowanej populacji pacjentów.

Zestawienie wszystkich rekomendacji finansowych przedstawiono poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie**

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
<b>BRO</b>	BR	W toku	W toku	BR	W toku	NR [57] <sup>a</sup>	BR
<b>AFL</b>	R [60, 61]	R [62]	R [63]	R [59]	R [64]	R [65, 66]	NR [67]
<b>RAN</b>	W [68, 74]	R [69]	R [73]	R [70]	R [33]	R [71, 75, 76]	BR
<b>BVC</b>	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji, W – rekomendacja warunkowa  
a) Lek poddany jest ponownej ocenie agencji.



## 6. Dostępność dowodów naukowych

W ramach wstępnego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono dwa randomizowane badania III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL u pacjentów wAMD - HAWK i HARRIER [77]. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej terapii anti-VEGF. Ponadto kryteria włączenia zakładały udział chorych w wieku co najmniej 50 lat, z aktywnymi obszarami CNV w następstwie AMD zajmującymi >50% powierzchni zmiany chorobowej w badanym oku oraz o BCVA mieszczącej się w zakresie 78–23 liter w skali ETDRS. Do badań nie włączano pacjentów ze zwłóknieniem i zanikiem geograficznym obejmującym obszar podpoła centralnego (obszar o średnicy 1 mm wokół dołka środkowego).

W pracy HAWK w wyniku randomizacji przeprowadzonej w stosunku 1:1:1 pacjenci zostali przydzieleni do jednego z trzech ramion badania:

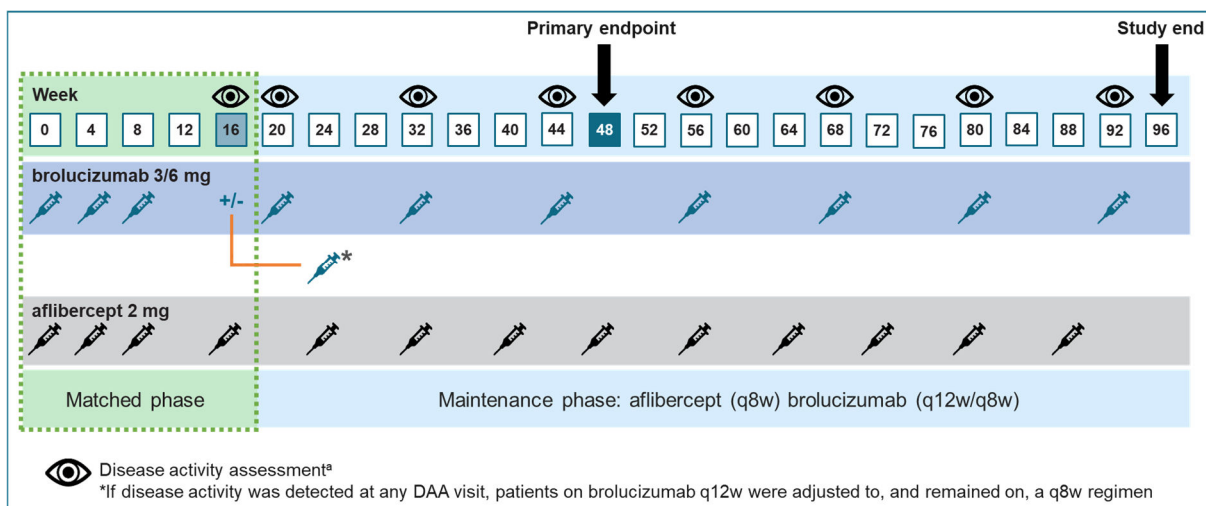
- BRO 3 mg co 12 lub co 8 tygodni,
- BRO 6 mg co 12 lub co 8 tygodni,
- AFL 2 mg co 8 tygodni.

Z kolei w pracy HARRIER pacjenci zostali przydzieleni w sposób losowy (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup:

- BRO 6 mg co 12 lub co 8 tygodni,
- AFL 2 mg co 8 tygodni.

Wszyscy uczestnicy badań otrzymali początkowo 3 dawki nasycające BRO lub AFL w iniekcji doszklistkowej w odstępie 4-tygodniowym zgodnie z przydzieloną interwencją. Po tym czasie BRO stosowano co 12 lub co 8 tygodni (q12w/q8w). W celu oceny zasadności stosowania BRO w schemacie q12w dokonano wstępnej oceny aktywności choroby w 16. i 20. tygodniu terapii. Jeśli u pacjenta stwierdzono aktywność choroby odstęp pomiędzy kolejną dawką BRO był skrócony o 4 tygodnie (schemat q8w). Pacjenci, u których podjęto decyzję o stosowaniu schematu q8w pozostawali na nim do końca badania (Rysunek 7).

**Rysunek 7.**  
**Schemat badania HAWK i HARRIER**



W badaniu HARRIER przeprowadzono dodatkową ocenę aktywności choroby w tygodniach: 28, 40, 52, 64, 76 i 88.

Łącznie w obu badaniach uczestniczyło 1825 pacjentów, okres obserwacji wynosił 96 tygodni, pierwszorzędowy punkt końcowy analizowany był po 48 tygodniach terapii [77].

W badaniach wykazano, że BRO charakteryzuje się zbliżoną skutecznością w stosunku do AFL (*non-inferior*) w odniesieniu do parametrów funkcjonalnych (ostrości wzroku), w tym do:

- średniej zmiany BCVA (liczby liter odczytanych w skali ETDRS);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o  $\geq 15$  liter w skali ETDRS;
- odsetka pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o  $\geq 15$  liter w skali ETDRS.

Jednocześnie terapia BRO przyczyniała się do uzyskania istotnej statystycznie przewagi (*superiority*) nad AFL w odniesieniu do poprawy parametrów anatomicznych oka – będących drugorzędowymi punktami końcowymi – świadczących o aktywności choroby, w szczególności do:

- obecności IRF i/lub SRF;
- obecności sub-RPEF;
- zmniejszenia obrzęku siatkówki wyrażonego znamiennej statystycznie redukcją grubości siatkówki w polu centralnym.

Zmiany morfologiczne siatkówki poprzedzają zazwyczaj pogorszenie widzenia. Parametry anatomiczne mają istotny wpływ na ocenę stanu klinicznego i rokowanie chorych w dłuższym horyzoncie czasowym. Zasadna jest zatem ocena zależności pomiędzy w/w parametrami a ich wpływem na ostrość wzroku w horyzoncie czasowym przekraczającym okres obserwacji z badań HAWK i HARRIER (Rozdz. 7).

## 7. Analiza wpływu parametrów anatomicznych na ostrość wzroku

Przy ocenie aktywności wAMD – niezbędnej dla zapewnienia optymalizacji leczenia any-VEGF – istotne znaczenia ma nie tylko ocena BCVA, lecz również wynik OCT i stereoskopowa ocena dna oka. Badania te umożliwiają uwidocznienie zmian morfologicznych w strukturze oka i plamki żółtej [2], które poprzedzają zazwyczaj pogorszenie wzroku. Za najważniejsze i najwcześniej pojawiające się objawy aktywności choroby – CNV – uważa się pojawienie się płynu podsiatkówkowego (SRF), śródsiatkówkowego (IRF) lub pod nabłonkiem barwnikowym (sub-RPEF). Przy ocenie aktywności choroby istotny ponadto jest pomiar centralnej grubości siatkówki oraz rozmiar CNV. Oprócz obecności płynu charakterystyczne dla wAMD są również hiperrefleksyjny materiał podsiatkówkowy (SHRM). Obecność niektórych zmian morfologicznych, takich jak trwałe zwłóknienia, atrofia siatkówki w dołku, czy istotna przewlekła tarczowata blizna, świadczą o nieodwracalnym uszkodzeniu siatkówki [78].

W licznych badaniach oceniano zależność pomiędzy parametrami anatomicznymi oka a ostrością wzroku [79–83].

### 7.1. Korelacja pomiędzy parametrami anatomicznymi a BCVA – analiza równoczesowa

W pracy Jaffe 2018 (badanie CATT) analizowano wpływ parametrów morfologicznych na ostrość widzenia w długoterminowym (5-letnim) okresie obserwacji [82].

Badanie CATT było wielośrodkiem, randomizowanym, pojedynczo zaślepionym badaniem, w którym u pacjentów z wAMD oceniano skuteczność i bezpieczeństwo RAN oraz BVC stosowanych w różnych schematach podawania – sztywnym z comiesięcznymi iniekcjami lub PRN. Pierwszorzędownym punktem końcowym była BCVA po pierwszym roku leczenia. W badaniu oceniano ponadto parametry anatomiczne, takie jak:

- rodzaj i lokalizacja płynu (IRF, SRF, sub-RPEF),
- grubość siatkówki w badaniu OCT,
- wielkość i rodzaj zmiany w kolorowym stereoskopowym zdjęciu dna oka (FP) i w angiografii fluoresceinowej (FA) [82].

Wszyscy pacjenci uczestniczący w 2-letnim podstawowym badaniu zostali zaproszeni do uczestnictwa w fazie przedłużonej badania CATT FS, którego celem była ocena wyników leczenia po 5 latach od rozpoczęcia terapii RAN lub BVC. Po zakończeniu podstawowego 2-letniego okresu badania pacjenci

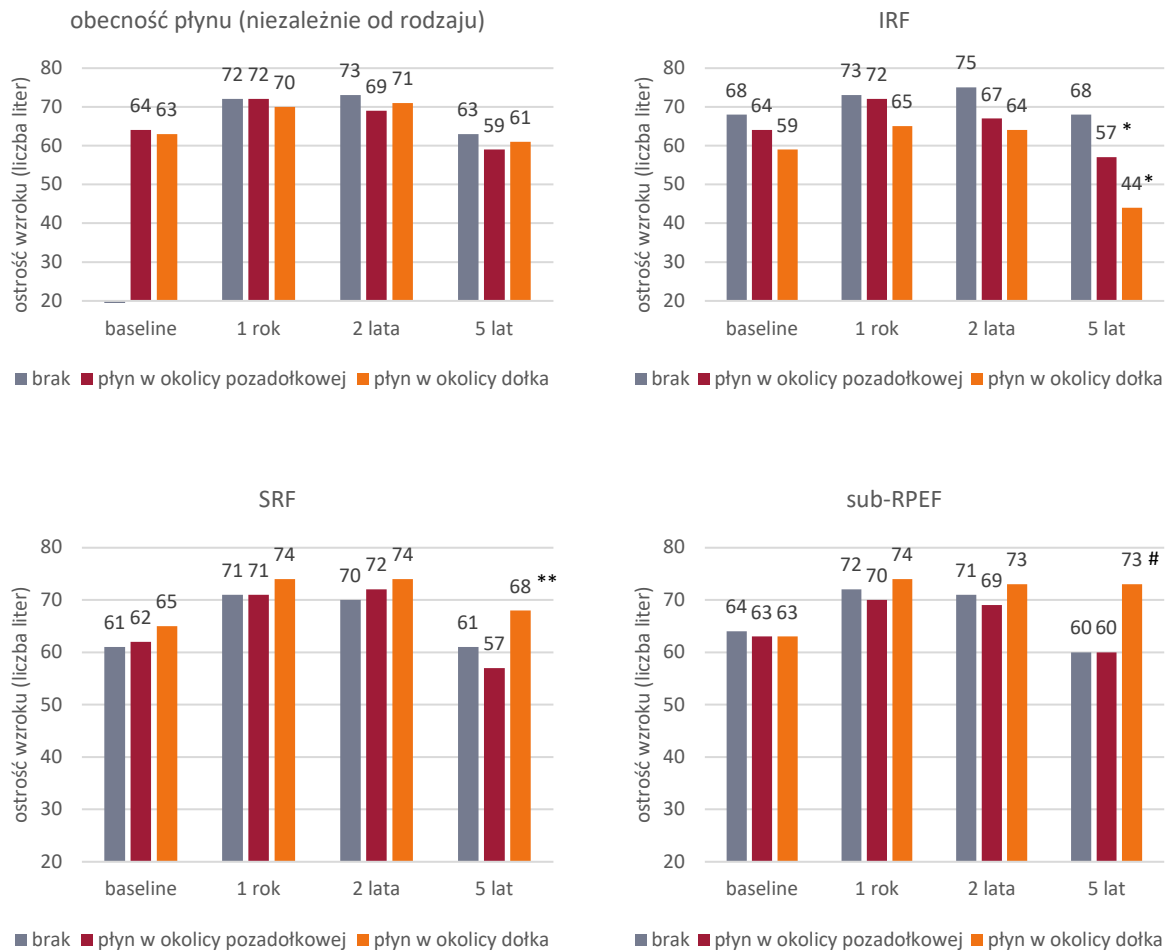
zaprzestawali leczenia zgodnie z ustalonym protokołem badania i rozpoczęli terapię w rzeczywistej praktyce klinicznej AFL, RAN lub BVC w schemacie dawkowania ustalonym na podstawie najlepszego medycznego osądu lekarza prowadzącego. W przedłużonej fazie wyniki badań obrazowych (OCT, FP, FA) i ostrości wzroku dostępne były dla 523 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 53–83 miesięcy [82].

Po 5 latach terapii anti-VEGF, u 60% pacjentów stwierdzono obecność IRF, u 38% SRF, a u 36% sub-RPEF. Ponadto w 66% przypadków obserwowano hiperrefleksyjny materiał podsiatkówkowy (SHRM), a w 21% tubulacje w zewnętrznych warstwach siatkówki, których obecność wskazuje na degenerację fotoreceptorów. Średnia (SD) centralna grubość siatkówki wynosiła 279 (160)  $\mu\text{m}$  [82].

W analizie jednoczynnikowej wykazano zależność pomiędzy obecnością IRF a gorszą średnią ostrością wzroku (Wykres 2). Pacjenci, u których w badaniu OCT stwierdzono IRF zlokalizowany w okolicy pozadołkowej oraz IRF w okolicy dołka mieli gorszą ostrość wzroku w stosunku do chorych, u których nie stwierdzono IRF (odpowiednio 57, 44, 68 liter;  $p < 0,001$ ). Z kolei pacjenci z obecnością SRF w okolicy dołka mieli zbliżoną ostrość wzroku w stosunku do pacjentów bez SRF (68 vs 61 liter) i istotnie lepszą ostrość w stosunku do chorych z SRF w okolicy pozadołkowej (68 vs 57 liter;  $p = 0,02$ ). Obecność sub-RPEF w okolicy dołka związana była z lepszą ostrością wzroku w stosunku do braku sub-RPEF (73 vs 60 liter;  $p = 0,006$ ) oraz w stosunku do sub-RPEF zlokalizowanego w okolicy pozadołkowej (73 vs 60 liter;  $p = 0,01$ ) [82].

IRF stanowi niezależny czynnik predykcyjny pogorszenia wzroku zarówno po 1., 2., jak i 5. roku leczenia (analiza jednoczynnikowa:  $p < 0,001$ ; wieloczynnikowa:  $p = 0,045$ ). Z kolei w przypadku obecności SRF zależności takiej jednoznacznie nie wykazano. Co prawda, w analizie jednoczynnikowej zaobserwowano, że obecność SRF może mieć pozytywny wpływ na VA ( $p = 0,02$ ), a jedną z hipotez próbujących wyjaśnić to zjawisko jest teoria, że płyn ten może działać protekcyjnie na fotoreceptory, chroniąc je przed potencjalną toksycznością związaną z bezpośrednim kontaktem z objętą chorobą RPE, jednak po skorygowaniu analizy o obecność IRF, SHRM i całkowity rozmiar zmiany CNV, związku tego nie potwierdzono ( $p = \text{NS}$ ). Tym samym można przypuszczać, że SRF jest związany z co najmniej jedną z poniższych zmiennych: brak IRF, brak SHRM lub niewielki rozmiar CNV i samodzielnie nie powinien być rozpatrywany jako czynnik ryzyka. Z kolei przyczyny obserwowanej zależności pomiędzy obecnością sub-RPEF, który w wielu przypadkach może odzwierciedlać oderwanie RPE, a lepszą ostrością wzroku pozostają niejasne [82].

**Wykres 2.**  
**Zależność pomiędzy obecnością płynu w badaniu OCT a ostrością wzroku (analiza jednoczynnikowa)**

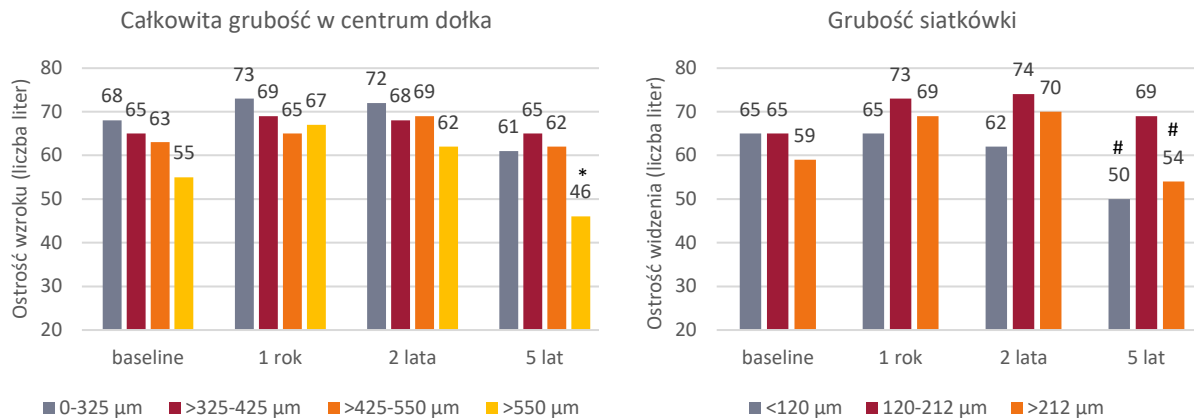


\* Różnica istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ) dla porównania względem oczu bez obecności płynu w badaniu OCT; \*\* Różnica istotna statystycznie ( $p = 0,02$ ) dla porównania względem oczu z płynem w okolicy pozadołkowej; # Różnica istotna statystycznie dla porównania względem oczu bez obecności płynu ( $p = 0,006$ ) oraz oczu z płynem w okolicy pozadołkowej ( $p = 0,01$ ).

Po 5 latach terapii oczu z całkowitą grubością w centrum dołka  $>550 \mu\text{m}$  charakteryzowały się gorszą ostrością wzroku w stosunku do oczu z grubością  $<550 \mu\text{m}$  (46 vs 61–65 liter;  $p < 0,05$ ). Oczy z bardzo cienką ( $<120 \mu\text{m}$ ) lub bardzo grubą ( $>212 \mu\text{m}$ ) siatkówką charakteryzowały się gorszą ostrością widzenia w stosunku do oczu z prawidłową grubością siatkówki (120–212  $\mu\text{m}$ ), odpowiednio 50, 54 i 69 liter ( $p < 0,001$ ) (Wykres 3) [82].

Na ostrość widzenia wpływ mają ponadto cechy dołka uwidocznione w badaniach FA i FP. Lepszą ostrością wzroku charakteryzują się oczy z wielkością zmiany CNV w dołku  $\leq 5 \text{ mm}^2$  w stosunku do oczu ze zmianami wielkości  $>20 \text{ mm}^2$  ( $p < 0,0001$ ). Czynnikiem prognostycznym pogorszenia ostrości wzroku jest ponadto obecność patologii w centrum dołka ( $p < 0,0001$ ) [82].

**Wykres 3.**  
**Zależność pomiędzy pomiarami grubości struktur oka w badaniu OCT a ostrością wzroku**



\* Różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) dla porównania względem oczu o całkowitej grubości w centrum dołka  $< 550 \mu\text{m}$ ; # Różnica istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ) dla porównania względem oczu z prawidłową grubością siatkówki ( $120\text{--}212 \mu\text{m}$ ).

**Podsumowując, w analizie wieloczynnikowej wykazano, że obecność IFR, SHRM, ścieńczenie siatkówki ( $< 120 \mu\text{m}$ ), większy całkowity obszar CNV i rodzaj patologii w obszarze dołka stanowią niezależne czynniki prognostyczne pogorszenia ostrości wzroku.** Oczy z zanikiem geograficznym w obszarze dołka lub bliznami włóknieniowymi charakteryzują się gorszą ostrością wzroku w stosunku do oczu bez patologii w obszarze dołka, bez zaniku geograficznego, z bliznami niewłóknistymi lub z CNV/płynem/krwawieniem [82].

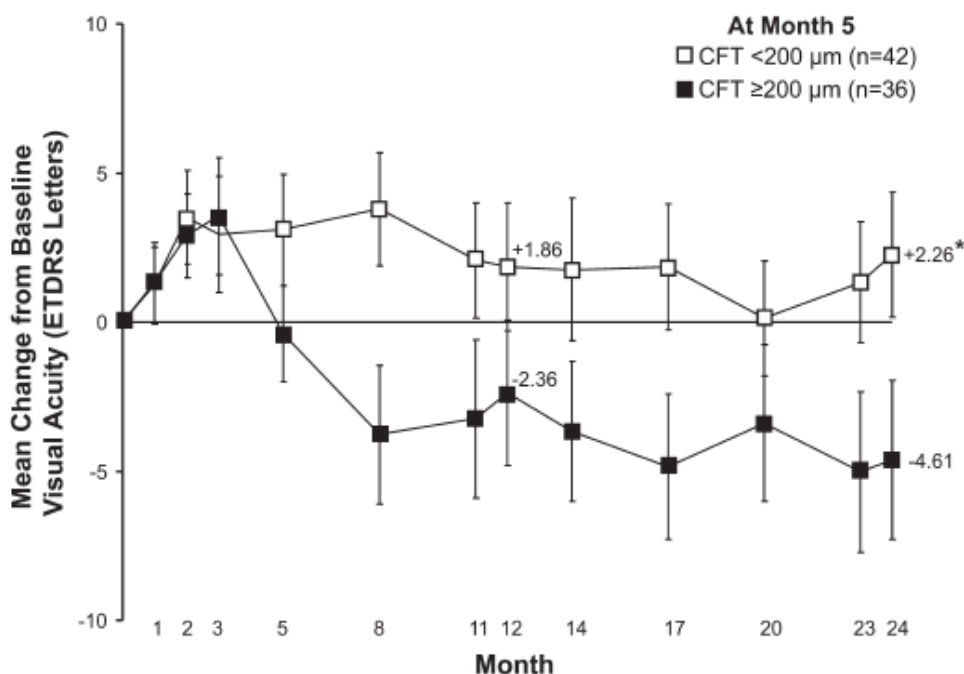
Pomiędzy 2. a 5. rokiem terapii anti-VEGF średnia ostrość wzroku pogorszyła się o około 2 linie ETDRS, do wartości poniżej *baseline*. W pracy analizowano zależność pomiędzy wystąpieniem nowych patologii lub pogorszeniem istniejących w okresie pomiędzy 2. a 5. rokiem terapii a pogorszeniem ostrości wzroku o  $\geq 3$  linie ETDRS. **Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy pogorszeniem ostrości wzroku o  $\geq 3$  linie ETDRS a zwiększeniem obszaru zmiany CNV, wielkością zaniku geograficznego, pojawieniem się nowych zmian patologicznych w obszarze dołka w tym: zaniku geograficznego, blizny, CNV, SHRM w obszarze do 1 mm od centrum, IRF i ścieńczenia siatkówki [82].**

Kolejne badanie – SEVEN-UP – oceniało długoterminowe efekty terapii anti-VEGF u pacjentów leczonych RAN w ramach badań MARINA, ANCHOR oraz HORIZON (stanowiącego fazę przedłużoną badań ANCHOR i MARINA). SEVEN-UP stanowiło badanie przekrojowe, w którym wyniki analizowane były średnio po 7,3 roku od rozpoczęcia terapii. W badaniu tym nie wykazano zależności pomiędzy zmianą ostrości wzroku a obecnością zwłóknienia podsiatkówkowego, zwłóknienia poddołkowego, wielkości CNV i wycieku, czy aktywnego wysięku w badaniu OCT (IRF, SRF). Obserwowano natomiast zależność pomiędzy ostrością wzroku a atrofią siatkówki [83].

## 7.2. Parametry anatomiczne jako czynnik prognostyczny poprawy/pogorszenia BCVA

Wyniki innych badań potwierdzają wyniki badania CATT. W analizie post hoc do badania PIER, ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek RAN, badano, czy parametry anatomiczne oceniane na wczesnych etapach leczenia korelują ze zmianą BCVA obserwowaną w 24. miesiącu terapii. Wykazano, że pacjenci, u których w 5. miesiącu terapii centralna grubość siatkówki w okolicy dołka (CFT) była  $<200 \mu\text{m}$ , utrzymywali poprawę ostrości wzroku w 24-miesięcznym okresie obserwacji względem wartości wyjściowej, z kolei u chorych z  $\text{CFT} \geq 200 \mu\text{m}$  obserwowano pogorszenie BCVA (Wykres 4) [84].

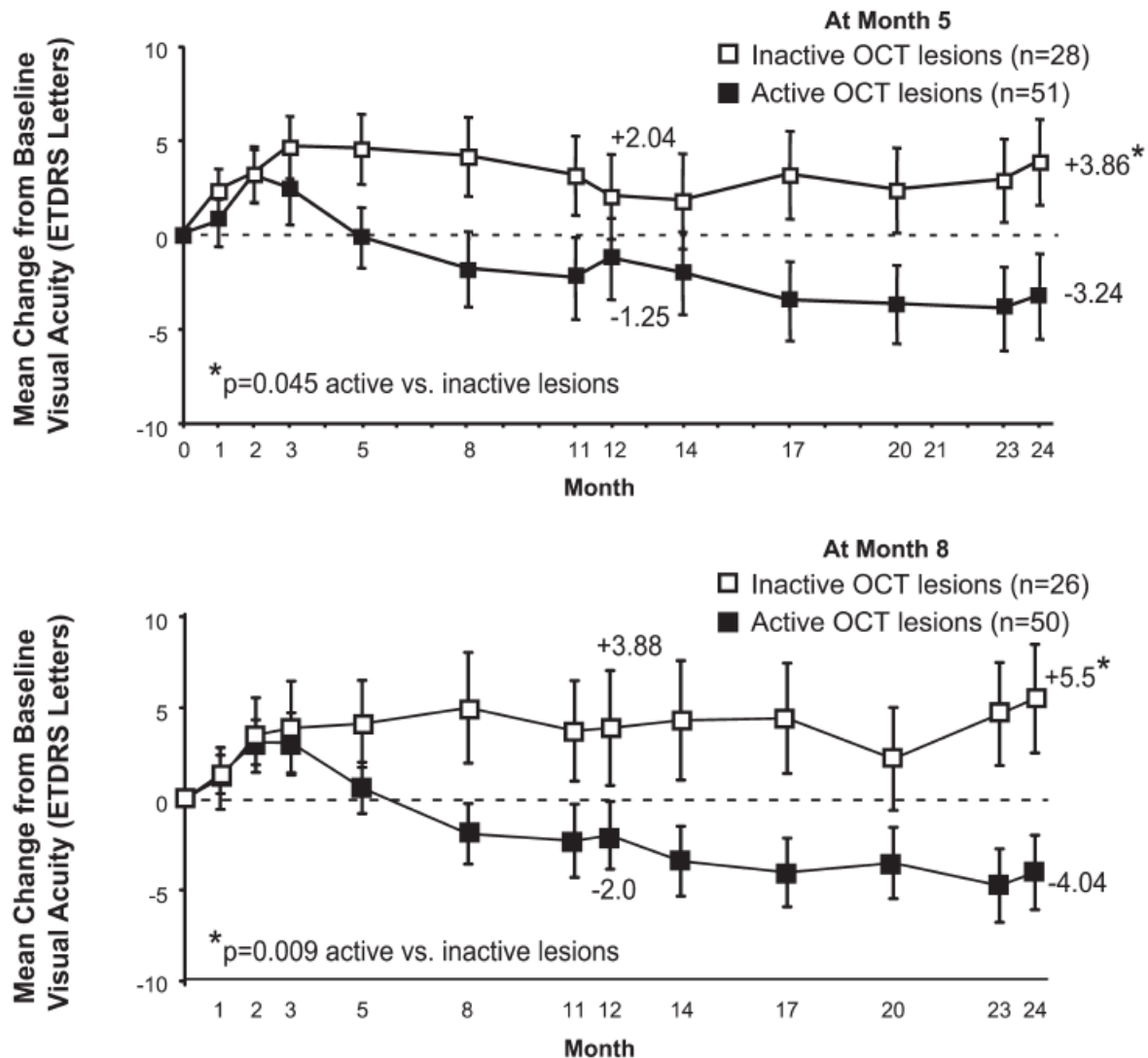
**Wykres 4.** Średnia zmiana BCVA w 24-miesięcznym okresie obserwacji w podgrupie pacjentów z  $\text{CFT} < 200$  i  $\text{CFT} \geq 200 \mu\text{m}$  w 5. miesiącu terapii [84]



Podobnie chorzy, u których nie obserwowano aktywności choroby w badaniu OCT w 5. i 8. miesiącu (brak obecności płynu) charakteryzowali się lepszą ostrością wzroku po 24 miesiącach w porównaniu z chorymi, u których obserwowano aktywność choroby (Wykres 5) [84].

Wykres 5.

Średnia zmiana BCVA w 24-miesięcznym okresie obserwacji w podgrupie pacjentów z aktywnością i bez aktywności choroby w 5. i 8. miesiącu terapii [84]



Podsumowując, parametry anatomiczne są istotnymi biomarkerami określającymi stan kliniczny i rokowanie chorego z wAMD. W analizowanych badaniach wykazano (analiza równoczesowa), że obecność IRF, w szczególności zlokalizowanego w okolicy dołka, w istotny sposób koreluje z pogorszeniem ostrości wzroku. Do innych parametrów, w stosunku do których wykazano istotną zależność należą: nieprawidłowa grubość siatkówki, wielkość zmiany CNV, zanik geograficzny. Wykazano ponadto, że zwiększona grubość siatkówki oraz obecność płynu w badaniu OCT na wczesnych etapach leczenia stanowią czynniki prognostyczne pogorszenia ostrości wzroku w dłuższym horyzoncie czasowym.



## 8. Niezaspokojone potrzeby pacjentów (*unmet needs*) związane z leczeniem

Wprowadzenie terapii anti-VEGF zrewolucjonizowało leczenie wAMD. Zastosowanie wspomnianych preparatów podawanych w postaci iniekcji doszklistkowych w istotny sposób zredukowało ryzyko ciężkiej utraty widzenia czy ślepoty funkcjonalnej. Niemniej jednak terapia inhibitorami VEGF wciąż pozostaje dość uciążliwa dla pacjenta. Konieczność częstych wizyt lekarskich w celu określenia aktywności choroby (w przypadku schematów zależnych od efektów terapii) oraz sama procedura podania leku w postaci iniekcji doszklistkowej stanowią znaczne ograniczenia tej metody leczenia. Ponadto częste iniekcje doszklistkowe zwiększają ryzyko powikłań [36, 37].

Do głównych ograniczeń aktualnie stosowanej terapii wAMD należą:

- konieczność częstych wizyt lekarskich w celu określenia aktywności choroby, szczególnie w pierwszych latach leczenia;
- częste iniekcje doszklistkowe, niekiedy nawet co 4–8 tygodni, z uwagi na stosunkowo krótki efekt terapeutyczny pojedynczej dawki leku [36, 38, 39].

U większości pacjentów leczonych anti-VEGF, w pierwszych latach leczenia, obserwuje się silną odpowiedź i poprawę lub stabilizację ostrości wzroku. Jednakże część chorych nie uzyskuje tej odpowiedzi i nadal może dochodzić u nich do pogorszenia wzroku w stosunku do wartości początkowej, postępu atrofii lub wystąpienia zwłóknienia podsiatkówkowego i tworzenia blizn. Ponadto w długoterminowej obserwacji u ponad połowy pacjentów leczonych anti-VEGF dochodzi do pogorszenia widzenia, ograniczając tym samym ich codzienną aktywność [36]. Wprowadzenie nowego preparatu do programu lekowego zwiększy liczbę opcji terapeutycznych, które można zastosować u pacjenta w przypadku suboptymalnych efektów dotychczasowej terapii.

Ponadto w warunkach polskich, pomimo dostępu do nowoczesnej terapii, wciąż istnieje problem dostępności do świadczeń (Rozdz. 5.1). Z uwagi na konieczność częstych iniekcji leków w programie lekowym istnieją ograniczone możliwości personalne i czasowe placówek dokonujących iniekcji doszklistkowych. Pomimo, iż aktualnie nie ma limitów na procedurę podania doszklistkowego AFL i RAN, wciąż w niektórych ośrodkach obserwuje się kolejki pacjentów oczekujących na rozpoczęcie leczenia w ramach programu lekowego. Jest to szczególnie niepokojące, gdyż jak wskazują badania, opóźnienie leczenia po zdiagnozowaniu może prowadzić do klinicznie znaczącego pogorszenia wzroku [40]. Rozwiązaniem tego problemu byłaby terapia, która nie wymagałaby iniekcji (co na tę chwilę nie jest możliwe) lub terapia, która nie wymagałaby tak częstych podań.

Oceniana interwencja – BRO – może przyczynić się częściowo do rozwiązania omawianego powyżej problemu. BRO stanowi humanizowane jednołańcuchowe przeciwciało o masie 26 kDa i jest mniejszą

cząsteczką niż RAN (48 kDa), AFL (115 kDa) i BVC (149 kDa). Ponadto charakteryzuje go wysokie powinowactwo do VEGF (Tabela 6). Właściwości molekularne, w tym jego niewielki rozmiar, powodują, że możliwe jest dostarczenie większej ilości substancji aktywnej w pojedynczej iniekcji doszklistkowej o objętości 50  $\mu$ m. Ponadto BRO charakteryzuje się szybszą i lepszą penetracją z ciała szklistego do siatkówki oraz dłuższym działaniem w tkankach oka. Wszystkie wspomniane cechy powodują, że lek ten może być podawany rzadziej w stosunku do aktualnie dostępnych leków z grupy inhibitorów VEGF [36, 85]. W badaniach III fazy, BRO oceniany był w schemacie podawania co 12 tygodni, a w przypadku stwierdzenia aktywności choroby iniekcje podawano co 8 tygodni. Wyniki badania wskazują, że u ponad połowy chorych udaje się utrzymać 3-miesięczny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, a około 40% pacjentów jest leczonych w schemacie 3-miesięcznym po 2 latach terapii [77]. W rzeczywistej praktyce klinicznej odsetki pacjentów leczonych iniekcjami w reżimie kwartalnym mogą być jeszcze wyższe, gdyż protokół badania konserwatywnie nie przewidywał możliwości zmiany schematu z q8w na q12w u pacjentów, u których w wyniku kilku częstszych podań następowała stabilizacja choroby. Jednakże zgodnie z ChPL oraz proponowanymi zapisami programu lekowego częstość iniekcji zależeć będzie od ocenianej przez lekarza faktycznej potrzeby podania leku.

## 9. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej stanowią będą opcję konkurencyjną dla ocenianej technologii medycznej i będą przez nią wypierane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Tym samym, zgodnie z rekomendacjami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana w pierwszej kolejności z opcją dostępną dla pacjentów, a więc stosowaną powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej, w tym w szczególności z technologią refundowaną ze środków publicznych.

Obecnie złotym standardem leczenia wAMD są iniekcje doszkliskowe inhibitorów VEGF, spośród których w Polsce dostępne i finansowane ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, są AFL oraz RAN. Ponadto pacjenci mają możliwość leczenia BVC w ramach leczenia szpitalnego (grupa B84 JGP), przy czym zgodnie z zapisem uwzględnionym w katalogu grup JGP, w ramach grupy B84 nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego. Zatem pacjentom spełniającym kryteria kwalifikacji do programu lekowego, nie będzie oferowana terapia BVC, która dodatkowo nie posiada rejestracji we wskazaniach okulistycznych. W związku z powyższym BVC nie będzie komparatorem dla BRO w ramach analiz HTA.

W ramach dedykowanego programu lekowego (B.70.) możliwe jest leczenie AFL lub RAN. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leki te charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. W warunkach polskich AFL otrzymuje zdecydowana większość (ponad 70%) pacjentów kwalifikujących do programu lekowego, podczas gdy RAN stosowany jest u niespełna 30% chorych. Ponadto zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne III fazy, w których skuteczność i bezpieczeństwo BRO, porównywano w sposób bezpośredni z AFL. Zatem dostępne są najwyższej jakości dowody naukowe umożliwiające porównanie BRO z AFL. W związku z powyższymi AFL będzie stanowił komparator w przedmiotowych analizach HTA.

**Tabela 18.**  
**Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla BRO w ramach analiz HTA**

Technologia	Aktualne wskazania rejestracyjne w leczeniu wAMD	Rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej	Refundacja w populacji docelowej	Częstość stosowania w populacji docelowej	Badanie H2H	Komparator
<b>AFL</b>	Wskazany	Zalecany	Refundowany	73%	TAK	TAK
<b>RAN</b>	Wskazany	Zalecany	Refundowany	27%	NIE	NIE
<b>BVC</b>	Brak wskazań	Dopuszczony (na odpowiedzialność lekarza)	Nierfundowany <sup>a</sup>	0% <sup>a</sup>	NIE	NIE

H2H – badanie *head-to-head* bezpośrednio porównujące BRO z komparatorem

a) BVC w ramach grupy B84 JGP nie może być stosowany u pacjentów kwalifikujących się do dedykowanego programu lekowego.

## 10. Definiowanie problemu decyzyjnego – PICOS

### 10.1. Populacja docelowa – P

Pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).

Zgodnie z kryteriami włączenia uwzględnionymi w projekcie programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT i angiografii fluoresceinowej lub w badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna.

### 10.2. Interwencja – I

BRO w dawce 6 mg (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe w schemacie zgodnym z projektem programu lekowego.

Schemat dawkowania obejmuje fazę początkową, w której BRO podaje się w jednym wstrzyknięciu co 4 tygodnie (miesiąc) przez trzy kolejne miesiące. Następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni. Lekarz prowadzący może ponownie wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, uzależniając swoją decyzję od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia BRO odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.

### 10.3. Komparatory – C

**Aflibercet (AFL) 2 mg (0,05 ml)** w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (przez 3 kolejne miesiące) następnie co 2 miesiące. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia AFL odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony lub skrócony (kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych).

Schemat dawkowania AFL zgodny z zapisami programu lekowego B.70.: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [47].

### 10.4. Punkty końcowe – O

W ramach analizy klinicznej jako główny punkt końcowy zostanie uwzględniona zmiana ostrości wzroku, stanowiąca istotny klinicznie oraz istotny dla pacjenta punkt końcowy. Do innych istotnych punktów końcowych, które będą podlegać ocenie w ramach przedmiotowej analizy klinicznej należy jakość życia.

Ponadto, w trakcie terapii wAMD istotne znaczenie rokownicze mają parametry anatomiczne oka, do których należą obecność płynu, zmiana grubości siatkówki oraz wielkość obszaru CNV.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowane będą zdarzenia niepożądane ogółem z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne, a także z uwzględnieniem stopnia ich ciężkości. Ponadto w analizie raportowane będą najczęściej występujące okulistyczne zdarzenia niepożądane (tj. z częstością  $\geq 10\%$ ) zidentyfikowane na podstawie charakterystyki produktów leczniczych dla AFL, RAN i BRO. Uwzględnione zostaną również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania opisane w charakterystykach w rozdziale dot. specjalnych środków ostrożności, do których należą:

- zdarzenia potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anti-VEGF: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma urazowa, zapalenie wewnątrzgałkowe (zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała szklistego), odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego, niedrożność tętnicy siatkówki,
- tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe ogółem, krwotoki nietoczące oczu ogółem, które mogą mieć związek z inhibicją VEGF po doszkliskowym podaniu leku.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

#### Skuteczność

- ostrość wzroku:
  - zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości *baseline*,
  - odsetek pacjentów z poprawą BCVA o  $\geq 15$  liter względem *baseline*,
  - odsetek pacjentów z pogorszeniem BCVA o  $\geq 15$  liter względem *baseline*,
- odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 12 tygodni (q12w),
- średnia liczba dawek leku,

- aktywność choroby,
- parametry anatomiczne oka:
  - obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF),
  - obecność płynu podsiatkówkowego (SRF),
  - obecność płynu pod nabłonkiem pigmentowym siatkówki (subRPEF)
  - zmiana grubości centralnej siatkówki,
  - zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV),
- jakość życia.

### Bezpieczeństwo

- zdarzenia niepożądane ogółem (AE):
  - okulistyczne,
  - nieokulistyczne,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE):
  - okulistyczne,
  - nieokulistyczne,
- utrata z badania z powodu AE,
- wybrane rodzaje okulistycznych zdarzeń niepożądanych:
  - krwotok spojówkowy, zmniejszona ostrość widzenia, ból oka, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, męty w ciele szklistym, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma,
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania:
  - zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z doszkliskowym podaniem anti-VEGF: zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaćma urazowa, zapalenie wewnątrzgałkowe (zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała szklistego), odwarstwienie siatkówki, przedarcie odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego, niedrożność tętnicy siatkówki,
  - tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe ogółem,
  - krwotoki nietoczące oczu ogółem.
- zgon.

## 10.5. Metodyka – S

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio BRO względem AFL, a więc dowody o najwyższej wiarygodności.

Ponadto w analizie uwzględnione zostaną wyniki przeglądów systematycznych odnoszących się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem komparatora (AFL) w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD).

## 11. Bibliografia

1. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G. (2019) Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* S0161642019320913.
2. (2015) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik postępowania. Na podstawie The Royal College of Ophthalmologist.
3. Grabska-Liberek I, Jamrozy-Witkowska A, Wasyluk J. (2019) Jaskra pierwotna otwartego kąta i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako główne przyczyny nieodwracalnej utraty wzroku we współczesnym świecie. Nowe możliwości diagnostyki i terapii. *Postępy Nauk Medycznych* XXXII(1):42–48.
4. Jankowska-Lech I, Grabska-Liberek I, Krzyżewska-Niedziałek A, Pietruszyńska M. (2013) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – choroba starzejących się społeczeństw. *Postępy Nauk Medycznych* 26(12):868–873.
5. (2018) Age-related macular degeneration. NICE guideline (NG82). National Institute for Health and Care Excellence Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853> (22.10.2019).
6. Blindness and vision impairment prevention. Age-related macular degeneration. WHO Dostęp: <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html>.
7. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Korb C, Erke MG, Bron A, Anastasopoulos E, Meester-Smoor MA, Segato T, Piermarocchi S, i in. (2017) Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 124(12):1753–1763.
8. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2(2):e106-116.
9. Szmurło D, Fundament T, Kopeć G, Brzyski D, Władysiuk M, Łanda K. (2012) Dostęp do opieki okulistycznej w Polsce. Podejście systemowe. Najważniejsze problemy związane z dostępem do świadczeń okulistycznych. CEESTAHC.
10. Partyka O, Wysocki MJ. (2015) Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyczna w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny* 69:905–908.
11. Samoliński B (red.), Gierczyński J (red.). (2015) Okulistyka i choroby siatkówki. W aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się. Fundacja na Rzecz Zdrowego Starzenia się Dostęp: [https://fpbb.pl/user\\_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport\\_okulistyka\\_i\\_choroby\\_siatkowki.pdf](https://fpbb.pl/user_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport_okulistyka_i_choroby_siatkowki.pdf).
12. Raciborski F (red.), Gujski M (red.). (2016) Choroby oczu - problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Instytut Ochrony Zdrowia.
13. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „iniekcja dożłtka przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R4-2010-AMD/stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_3\\_2\\_2009\\_AMD\\_.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R4-2010-AMD/stanowisko_RK_AOTM_3_2_2009_AMD_.pdf).
14. Walek E, Przeździecka-Dołyk J, Misiuk-Hojło M. (2017) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem: kliniczno-patologiczne spektrum choroby i współczesne metody terapii. *Geriatrics* 11:11.
15. Nowak JZ, Bienias W. (2007) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD): etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. *Postępy Hig Med Dosw* 61:83–94.
16. (2014) Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Polskie Towarzystwo Okulistyczne*.
17. Stowarzyszenie AMD. Ocal swój wzrok. Poradnik dla pacjenta. Dostęp: [http://www.amd.org.pl/wp-content/uploads/2014/05/BROSZURA\\_Ocal-swoj-wzrok.pdf](http://www.amd.org.pl/wp-content/uploads/2014/05/BROSZURA_Ocal-swoj-wzrok.pdf) (22.10.2019).
18. Pogrzebielski A. Badanie ostrości wzroku do dali. *Medycyna Praktyczna* Dostęp: [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68633,badanie-ostrosci-wzroku-do-dali](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68633,badanie-ostrosci-wzroku-do-dali).
19. Kaiser PK. (2009) Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 107:311–324.
20. Michalowski P. (2016) Badanie ostrości wzroku. Dostęp: [http://www.optimed.com.pl/Szkola/Refrakt/Badanie\\_ostrosci\\_wzroku.pdf](http://www.optimed.com.pl/Szkola/Refrakt/Badanie_ostrosci_wzroku.pdf).
21. Jousseaume AM, Lechmacher W, Holz RD. (2007) Is significant relevant? Validity and patient benefit of randomized controlled clinical trials on age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 52(3):266–278.



22. (2011) Visual Function Endpoints The Regulatory Perspective. EMA. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf).
23. Oduntan OA, Mashige KP, Raliavhegwa-Makhado M. (2009) A comparison of two methods of logMAR visual acuity data scoring for statistical analysis. *S Afr Optom* 68(3):155–163.
24. Lippincott Williams & Wilkins. (2006) Volume 5, Chapter 51. Measuring Vision and Vision Loss. Dostęp: <http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v5/v5c051.html>.
25. Visual Acuity notations. Dostęp: <http://www.spectrumeyecaresoftware.com/news/advanced-visual-acuity>.
26. NEMA. (2013) RR.2 Reference Tables For Equivalent Visual Acuity Notations. Dostęp: [http://dicom.nema.org/dicom/2013/output/chtml/part17/sect\\_RR.2.html](http://dicom.nema.org/dicom/2013/output/chtml/part17/sect_RR.2.html).
27. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. (2010) Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 30(7):1046–1050.
28. Borucka AI, Szaflik J. (2007) Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem - obraz kliniczny i diagnostyka. *Okulistyka. Kwartalnik Medyczny*.
29. Gawęcki M. (2019) Różnicowanie błon neowaskularnych w AMD. *Medycyna Praktyczna*.
30. Fryczkowski A. W. (2008) Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem. *Studia Medyczne* 10:11–15.
31. Charakterystyka produktu leczniczego - Macugen (pegaptanib sodu). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110616104028/anx\\_104028\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110616104028/anx_104028_pl.pdf).
32. (2019) Charakterystyka produktu leczniczego - Eylea (Aflibercept). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf) (18.11.2019).
33. (2019) Charakterystyka produktu leczniczego - Lucentis (Ranibizumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf) (18.11.2019).
34. Charakterystyka produktu leczniczego - Avastin (Bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf).
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Beovu (brolucizumab). EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf) (5.11.2020).
36. Klufas MA, D'Amico DJ. (2018) Targeting Unmet Needs in nAMD Treatment. *Retina Specialist*.
37. Święch-Zubilewicz A, Dolar-Szczasny J. (2016) Schematy leczenia wysiękowej postaci AMD – wady i zalety. *OphthaTherapy* 3(1):32–36.
38. Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, Mehta H, Narendran N, Patel PJ, Parmar N, Jain N. (2020) Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 1–10.
39. García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, Arias Barquet L, Ruíz-Moreno JM, Monclús-Arbona L, The Spanish AMD Multicenter Group. (2019) Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Journal of Ophthalmology* 2019:1–10.
40. Gale RP, Mahmood S, Devonport H, Patel PJ, Ross AH, Walters G, Downey L, El-Sherbiny S, Freeman M, Berry S, Jain N. (2019) Action on neovascular age-related macular degeneration (nAMD): recommendations for management and service provision in the UK hospital eye service. *Eye (Lond)* 33(Suppl 1):1–21.
41. Pacholec M (red.). (2016) Społeczny audyt leczenia AMD w Polsce. Stowarzyszenie Retina AMD Polska Dostęp: <http://retinaamd.org.pl/wp-content/uploads/2016/02/Audyt-raport.pdf>.
42. Varano M, Eter N, Winyard S, Wittrup-Jensen K, Navarro R, Heraghty J. (2015) Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): Findings from the wAMD patient and caregiver survey. *Clinical Ophthalmology* 9:2243.
43. Parfitt A, Boxell E, Amoaku WM, Bradley C. (2019) Patient-reported reasons for delay in diagnosis of age-related macular degeneration: a national survey. *BMJ Open Ophthalmology* 4(1):e000276.
44. Tuuminen R, Uusitalo-Järvinen H, Aaltonen V, Hautala N, Kaipainen S, Laitmäki N, Ollila M, Rantanen J, Välimäki S, Sipilä R, Laukkala T, Komulainen J, Tommila P, Immonen I, Tuulonen A, i in. (2017) The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 95:1–9.
45. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F, European Society of Retina Specialists. (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 98(9):1144–1167.
46. (2013) The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye* 27:1429–1431.
47. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.11.2019).

48. Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR, Blumenkranz MS. (2008) Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 28(8):1151–1158.
49. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. (2006) The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90(11):1344–1349.
50. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1842019dsoz,7106.html>.
51. (2017) Odpowiedź na interpelację nr 12346 w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia zwyrodnienia plamki żółtej. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=34C2A93F>.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Załącznik B.70. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3). Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
53. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252018dgl,6743.html>.
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
55. Postępowanie ID 257047: Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (20.1.2020).
56. (2017) Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU. Podlaski OW NFZ.
57. Rekomendacja PBAC z listopada 2019 r. Brolucizumab (Beovu). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2019.docx.pdf>.
58. (2020) Novartis pursues PBS listing for Beovu. Dostęp: <https://www.insightnews.com.au/novartis-pursues-pbs-listing-for-beovu/> (3.4.2020).
59. Rekomendacja HAS z 3 kwietnia 2013 r. Aflibercept 40 mg/ml roztwór do iniekcji. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-12/eylea\\_ct\\_12557.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-12/eylea_ct_12557.pdf).
60. Rekomendacja nr 132/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD--10 H35.3)”.  
61. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Eylea (aflibercept) (kod EAN: 3837000137095) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).
62. NICE TAG294. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294>.
63. Rekomendacja SMC Nr 857/13. Aflibercept 40 mg/ml roztwór do iniekcji doszkliskowej. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1217/aflibercept\\_eylea\\_final\\_march\\_2013\\_amended\\_030413\\_for\\_w\\_ebsite.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1217/aflibercept_eylea_final_march_2013_amended_030413_for_w_ebsite.pdf).
64. Rekomendacja CADTH z 17 sierpnia 2014 r. Aflibercept (Eylea). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0361-000\\_eylea\\_october\\_22\\_2014.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf).
65. Rekomendacja PBAC z marca 2012. Aflibercept (Eylea) 40 mg/ml roztwór do iniekcji doszkliskowej. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>.
66. Rekomendacja PBAC z marca 2015. Aflibercept 4 mg/0,1 ml (filka i strzykawka). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf>.
67. IQWiG 2013 (Nr 156). Aflibercept (Eylea). Dostęp: [https://www.iqwig.de/download/A12-19\\_Aflibercept\\_Eylea\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGBV.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf).
68. Rekomendacja nr 219/2014 z dnia 22 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Lucentis, ranibizumab, 10 miligramów/mililitr, 1 fiołka, w ramach

- programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD--10: H35.3)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/184/REK/RP\\_219\\_2014\\_Lucentis.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/184/REK/RP_219_2014_Lucentis.pdf).
69. Rekomendacje NICE TA155. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta155/chapter/1-Guidance>.
  70. Rekomendacja HAS z 28 marca 2007. Ranibizumab (Lucentis) 10 mg/ml roztwór do iniekcji. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/lucentis\\_ct\\_4033.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/lucentis_ct_4033.pdf).
  71. Rekomendacja PBAC z marca 2007. Ranibizumab (Lucentis). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-03/2007-03-pbac-outcomes-positive.pdf>.
  72. Rekomendacja CADTH z marca 2008 r. Ranibizumab (Lucentis). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Lucentis\\_March-27-2008.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lucentis_March-27-2008.pdf).
  73. (2007) Rekomendacja SMC Nr 381/07 r. Ranibizumab 10 mg/ml roztwór do iniekcji doszklistkowej. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2217/ranibizumab\\_10mgmlsolution\\_intravitrealinjection\\_lucentis\\_38107.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2217/ranibizumab_10mgmlsolution_intravitrealinjection_lucentis_38107.pdf).
  74. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 275/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lucentis (ranibizumab)(EAN: 5909990000005) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/184/SRP/U\\_34\\_559\\_140922\\_stanowisko\\_275\\_Lucentis\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/184/SRP/U_34_559_140922_stanowisko_275_Lucentis_w_ref.pdf).
  75. Rekomendacja PBAC z listopada 2014. Ranibizumab (Lucentis). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-11>.
  76. Rekomendacja PBAC z marca 2014. Ranibizumab (Lucentis). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2014>.
  77. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG, HAWK and HARRIER Study Investigators. (2019) HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*.
  78. Matysik-Woźniak A, Rękas M, Bielecka E, Rejdak R. (2018) Jak skutecznie leczyć wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem według schematu PRN? Rola biomarkerów widocznych w obrazach optycznej koherentnej tomografii. *Ophthalmol J* 3(2):47–57.
  79. Dervenis N, Younis S. (2016) Macular morphology and response to ranibizumab treatment in patients with wet age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 10:1117–1122.
  80. Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, Lu C, Katz TA, Schmidt-Erfurth U. (2016) Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 123(7):1521–1529.
  81. Wasiluk E, Wojnar M, Ługowska D. (2018) Wpływ morfologii plamki na indywidualizację protokołu leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Okulistyka. Kwartalnik Medyczny* 2:26–30.
  82. Jaffe GJ, Ying G-S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, Maguire MG, Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. (2019) Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 126(2):252–260.
  83. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. (2013) Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 120(11):2292–2299.
  84. Brown DM, Tuomi L, Shapiro H. (2013) ANATOMICAL MEASURES AS PREDICTORS OF VISUAL OUTCOMES IN RANIBIZUMAB-TREATED EYES WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: *Retina* 33(1):23–34.
  85. Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, Rodriguez FJ. (2017) New Treatment Modalities for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 6(6):514–519.

## 12. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja AMD według AREDS [2].....	10
Tabela 2.	Klasyfikacja AMD według NICE [5].....	10
Tabela 3.	Czynniki ryzyka wpływające na wystąpienie AMD [4].....	14
Tabela 4.	Zestawienie różnych narzędzi stosowanych do oceny VA [24–27] .....	18
Tabela 5.	Najczęstsze objawy wAMD [1, 12, 30] .....	21
Tabela 6.	Aktualnie dostępne produkty z grupy anty-VEGF stosowanych w leczeniu wAMD .....	22
Tabela 7.	Aktualnie stosowane schematy leczenia wAMD z zastosowaniem inhibitorów VEGF [37–39] .....	22
Tabela 8.	Inne metody leczenia wAMD [3] .....	23
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w AMD .....	24
Tabela 10.	Kryteria kwalifikacji do zmiany schematu postępowania w leczeniu pacjentów z wAMD z użyciem AFL w schemacie TREX (panel Ekspertów z UK) [38].....	26
Tabela 11.	Częstość działań niepożądanych leku Beovu [35].....	30
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych leku Eylea [32].....	34
Tabela 13.	Częstość działań niepożądanych leku Lucentis [33] .....	37
Tabela 14.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70.....	43
Tabela 15.	Cena AFL i RAN wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [54].....	47
Tabela 16.	Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea oraz Lucentis [55].....	47
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie .....	48
Tabela 18.	Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla BRO w ramach analiz HTA .....	60

## 13. Spis wykresów

Wykres 1.	Prognozowana liczba chorych na AMD według grup wiekowych z wyszczególnieniem liczby chorych z wAMD w Polsce do 2060 roku [12] .....	12
Wykres 2.	Zależność pomiędzy obecnością płynu w badaniu OCT a ostrością wzroku (analiza jednoczynnikowa).....	53
Wykres 3.	Zależność pomiędzy pomiarami grubości struktur oka w badaniu OCT a ostrością wzroku.....	54
Wykres 4.	Średnia zmiana BCVA w 24-miesięcznym okresie obserwacji w podgrupie pacjentów z CFT < 200 i CFT ≥200 μm w 5. miesiącu terapii [84] .....	55
Wykres 5.	Średnia zmiana BCVA w 24-miesięcznym okresie obserwacji w podgrupie pacjentów z aktywnością i bez aktywności choroby w 5. i 8. miesiącu terapii [84].....	56

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe miejsca występowania płynu w strukturach oka w przebiegu wAMD.....	13
Rysunek 2. Uproszczony schemat procesu powstania AMD [12] .....	14
Rysunek 3. Test Amslera .....	16
Rysunek 4. Przykładowe tablice Snellena.....	17
Rysunek 5. Przykładowa tablica ETDRS.....	18
Rysunek 6. Rekomendowany schemat postępowania w leczeniu pacjentów z wAMD z użyciem AFL w schemacie TREX (Panel Ekspertów z UK) [38].....	26
Rysunek 7. Schemat badania HAWK i HARRIER.....	50