



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Iniekcja doszkliskowa (ICD-9: 14.76)

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklanego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej, jako świadczenie gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.3.2021

Data ukończenia: 05.05.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (dane kosztowe) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o., Bayer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Novartis Poland Sp. z o.o., Bayer Polska Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AF	angiografia fluoresceinowa
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BRVO	zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. <i>branch retinal vein occlusion</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CME	torbielowaty obrzęk plamki (ang. <i>cystoid macular edema</i>)
CNV	neowaskularyzacja naczyńówki (ang. <i>choroidal neovascularization</i>)
CRVO	zakrzep centralnej żyły siatkówki (ang. <i>central retinal vein occlusion</i>)
DME/DMO	cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema/ diabetic macular oedema</i>)
DR	retinopatia cukrzycowa (ang. <i>diabetic retinopathy</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EO	zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. <i>endophthalmitis</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>US Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.s.	istotność statystyczna
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICER	wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztowej (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
iCpQ	koszt inkrementalny/QALY (ang. <i>incremental cost per QALY</i>)
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
ITT	intention-to-treat analysis
IVA	iniekcja doszklistkowa afliberceptu
IVB	iniekcja doszklistkowa bewacyzumabu
IVI	iniekcja doszklistkowa (ang. <i>intravitreal injection</i>)
IVR	iniekcja doszklistkowa ranibizumabu
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31c ust. 2 ustawy o świadczeniach)
L	laseroterapia
LSz	leczenie szpitalne
MO/ME	obrzęk plamki (ang. <i>macular oedema/edema</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski

nd	nie dotyczy
nvAMD	neowaskularne zwyrodnienie plamki żółtej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Narodowy System Zdrowotny (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMB	zysk pieniężny netto (ang. <i>net monetary benefit</i>)
OCT	optyczna koherentna tomografia (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności
PDR	proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
PDT	terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPV	witrektomia pars plana (ang. <i>pars plana vitrectomy</i>)
PRN	(dawkowanie) zgodnie z zapotrzebowaniem, w razie potrzeby (łac. <i>pro re nata</i>)
PRP	fotokoagulacja panretinalna (ang. <i>panretinal photocoagulation</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	odwarstwienie siatkówki (ang. <i>retinal detachments</i>)
RMZ	rozporządzenie Ministra Zdrowia
Rozporządzenie MZ AOS	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2013 poz. 1413)
Rozporządzenie MZ LSz	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2013 poz. 1520)
RVO	niedrożność żył siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i>)
S	terapia pozorowana (ang. <i>sham</i>)
T	triamcynolon podawany doszklistkowo
T&E	schemat dawkowania „lecz i wydłużaj” (ang. <i>treat and extend</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r poz. 784 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)
VA	ostrość wzroku (ang. <i>visual acuity</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty, próg opłacalności, użyteczności kosztowej (ang. <i>willingness to pay</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
zł	złoty polski

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie raportu	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	22
4. Problem decyzyjny	24
4.1. Problem zdrowotny.....	25
4.1.1. Sposoby miejscowego podawania leków w okulistyce.....	25
4.1.2. Iniekcje doszklistkowe	25
4.1.3. Opis ocenianej technologii medycznej.....	30
4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem.....	35
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	38
4.4.1. Opis metodyki	38
4.4.2. Wyniki wyszukiwania	38
4.5. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	55
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	56
5.1. Analiza bezpieczeństwa wykonania procedury iniekcji doszklistkowej.....	56
5.1.1. Opis metodyki	56
5.1.2. Opis włączonych publikacji	57
5.1.3. Wyniki	59
5.1.4. Podsumowanie	62
5.1.5. Ograniczenia	63
5.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa wykonania procedury iniekcji doszklistkowej	64
6. Przegląd analiz ekonomicznych	69
7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach.....	74
8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	76
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	76
8.1.1. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	76
8.1.2. Programy lekowe i lecznictwo zamknięte	77
8.1.3. Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych	82
8.2. Założenia kosztowe przyjęte w KŚOZ.....	84
8.3. Stanowisko Prezesa NFZ.....	84
8.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT	85
8.4.1. Wielkość populacji docelowej	85
8.4.2. Koszty pojedynczej iniekcji doszklistkowej	86

8.4.3.	Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	88
8.4.4.	Wyniki	89
8.4.5.	Podsumowanie	89
8.5.	Ograniczenia	90
9.	Piśmiennictwo	91
10.	Załączniki.....	94
10.1.	Pełna treść opinii eksperckich	94
10.2.	Warunki realizacji świadczeń okulistycznych wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z zakresu AOS	102
10.3.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	104
10.3.1.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	104
10.3.2.	Diagram selekcji badań	106
10.3.3.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa	107
10.4.	Przegląd analiz ekonomicznych	115
10.4.1.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	115
10.4.2.	Diagram selekcji badań	117
10.4.3.	Charakterystyka włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych	117
10.4.4.	Publikacje wykluczone	118

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 12.03.2021 r. znak: DLG.741.4.2021.WN

– zaktualizowane pismem z dn. 29.12.2021 r. znak: DLG.741.4.2021.WN, przekazującym zmodyfikowaną Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Iniekcja doszkliskowa (ICD-9 14.76)

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia na podstawie wniosku:

– Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki – płk prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Zgodnie z zakresem przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia¹ oraz opisem problemu zdrowotnego będącego przedmiotem zlecenia, zawartym w załączonej Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej pn.: „**Iniekcja doszkliskowa**” (ICD-9 14.76), w tym ocena bezpieczeństwa tej procedury medycznej na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, w kontekście jej zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki zdrowotnej (AOS). Przedmiotowa procedura dedykowana jest dla pacjentów ze:

- zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD, H35.3 Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego),
- niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (H34.8 inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki),
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (H36.0 retinopatia cukrzycowa),
- zapaleniami wnętrza gałki ocznej (H44.0 zapalenie ropne wnętrza gałki ocznej, H44.1 inne zapalenia wnętrza gałki ocznej), oraz
- krótkowzrocznością – w aspekcie neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności (H44.2 krótkowzroczność zwyrodnieniowa, postępująca).

Oceniane świadczenie ma charakter procedury medycznej, która stanowi podstawowy sposób podawania leków (anty-VEGF, antybiotyków, sterydów i innych) w wybranych chorobach narządu wzroku. Niniejsze opracowanie ukierunkowano na odnalezienie dowodów naukowych oceniających bezpieczeństwo wykonania procedury iniekcji doszkliskowej wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych (gabinet zabiegowy) w porównaniu do warunków szpitalnych (sala operacyjna).

Z uwagi, iż oceniana procedura medyczna, wg Karty Świadczenia, obejmuje wstrzyknięcie do ciała szklistego różnych typów leków, w szczególności leków anti-VEGF, w analizach kosztowych nie uwzględniano doszkliskowego podania leków objętych refundacją w ramach obowiązujących programów lekowych stosowanych w AMD i DME.

Spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia do katalogu świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej będzie poprawa dostępności do iniekcji doszkliskowych wykonywanych w trybie ambulatoryjnym, co prawdopodobnie wpłynie na zmniejszenie realizacji tej procedury w warunkach leczenia szpitalnego.

Kwestia zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie była dotąd przedmiotem analizy i oceny Agencji. Należy, jednakże nadmienić, iż AOTMiT wielokrotnie prowadziła oceny zasadności objęcia refundacją i włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych substancji czynnych stosowanych we wskazaniach okulistycznych wyłącznie w podaniu doszkliskowym, m.in. u pacjentów z takimi rozpoznaniem jak AMD i DME.

W koszyku świadczeń gwarantowanych brak jest adekwatnej procedury medycznej (wg ICD-9) do podawania różnych typów leków doszkliskowo, finansowanej ze środków publicznych.

Aktualnie iniekcja doszkliskowa leków do ciała szklistego jest finansowana ze środków publicznych wyłącznie w ramach programów lekowych związanych z podaniem głównie substancji czynnych z grupy anti-VEGF:

- a) B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, brolicizumab*,
- b) B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab oraz deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego*.

¹ zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 04.02.2021 r. (znak: DLG.742.3.2020.WN) w trybie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)

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

Problem zdrowotny

Jednym ze sposobów podawania leków do oka jest wykonywanie iniekcji bezpośrednio do ciała szklistego, która umożliwia szybkie dotarcie substancji leczniczej do wnętrza gałki ocznej. Wstrzyknięcie do ciała szklistego umożliwia wysoce ukierunkowaną terapię lekową, maksymalizując dostarczanie leku terapeutycznego do tylnego bieguna oka, jednocześnie minimalizując toksyczność ogólnoustrojową, co wynika z farmakokinetyki leków. Wraz z rosnącym zastosowaniem doszkliskowych środków anti-VEGF w leczeniu m.in. zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem neowaskularnym (AMD), cukrzycowego obrzęku plamki (DME), niedrożności żył siatkówki (RVO, BRVO) oraz różnych innych zaburzeń naczyniowych siatkówki, wstrzyknięcie do ciała szklistego stało się jedną z najczęściej wykonywanych procedur w okulistyce.

Podanie iniekcji do ciała szklistego może być wykonywane w sali zabiegowej lub operacyjnej. Procedurę może wykonać lekarz specjalista, lekarz w trakcie specjalizacji lub tak jak to się dzieje, np. w Wielkiej Brytanii, również przeszkolona pielęgniarka. Przed wykonaniem iniekcji doszkliskowej pacjentowi zostaje podane znieczulenie (zazwyczaj miejscowo znieczulenie kroplowe).

Do najczęstszych wskazań, w których wykonuje się podanie leku w iniekcji doszkliskowej należą: neowaskularne (wysiękowe) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (nvAMD), retinopatia cukrzycowa (DR), cukrzycowy obrzęk plamki (DME), niedrożności żył siatkówki (RVO, BRVO), zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN), torbielowaty obrzęk plamki żółtej (CME) oraz neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV) w wysokiej krótkowzroczności.

Najważniejsze grupy leków podawanych doszkliskowo to: leki z grupy anti-VEGF (bewacyzumab, ranibizumab, aflibercept, brolicizumab), steroidy (triamcynolon, deksametazon, fluocynolon), antybiotyki (klindamycyna, foskarnet, wankomycyna, ceftazydym, amikacyna), leki przeciwgrzybicze (amfoterycyna B, worykonazol), leki przeciwwirusowe (gancyklowir, fomiwirsen) oraz leki immunosupresyjne (metotreksat).

Opis wnioskowanego świadczenia

Oceniana technologia medyczna. Iniekcja doszkliskowa polega na wprowadzeniu substancji leczniczej bezpośrednio do wnętrza gałki ocznej. Wstrzykiwana substancja lecznicza podawana jest w postaci roztworu do skrzykiwań lub implantu o przedłużonym uwalnianiu. Iniekcje wykonuje się przy pomocy sterylnej strzykawki z igłą, ampułko-strzykawki lub aplikatora z implantem.

Do korzyści z podawania leków metodą iniekcji doszkliskowej należą m.in.:

- wysoko ukierunkowana terapia,
- szybsze osiągnięcie terapeutycznego stężenia substancji czynnej w miejscu docelowym oraz
- zmniejszenie występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Ryzyko związane z wykonywaniem iniekcji doszkliskowych wynika m.in. z:

- inwazyjności przeprowadzonego zabiegu i związanego z tym ryzykiem wystąpienia zakażenia wnętrza gałki ocznej,
- konieczności wielokrotnego powtarzania procedury, oraz
- konieczności stosowania niektórych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (np. bewacyzumabu czy triamcynolonu).

Wskazania zgodnie z przedmiotem zlecenia i KŚOZ. Wskazania do iniekcji doszkliskowej obejmują:

- 1) neowaskularną postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD);
- 2) cukrzycowy obrzęk plamki (DME);

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- 3) niedrożność żył siatkówki (RVO), w tym zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO);
- 4) schorzenia związane z patologiczną krótkowzrocznością, obrzękiem torbielowatym plamki, zapaleniem wnętrza gałki ocznej, niektóre schorzeniach systemowe.

Warunki realizacji świadczenia. Wg informacji przekazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, oceniane świadczenie powinno mieć charakter świadczenia zabiegowego w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Wycena świadczenia powinna obejmować koszt wykonania pojedynczej iniekcji doszkliskowej wraz z uśrednionym kosztem leku (sterydu, antybiotyku, anty-VEGF nieobjęte programem lekowym).

Warunki realizacji świadczenia (personel oraz wyposażenie w sprzęt) powinny być dostosowane do warunków właściwych dla procedur zabiegowych okulistycznych, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Tabela 1. Proponowane warunki realizacji iniekcji doszkliskowej w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w oparciu o informacje zawarte w KŚOZ oraz uwagi ekspertów klinicznych.

KŚOZ	Eksperti kliniczni
Warunki realizacji wymagane Rozporządzeniem MZ ws. AOS dla poradni okulistycznej	Wymagania dodatkowe w przypadku, gdy obecne warunki dla poradni okulistycznej nie obejmują niezbędnych elementów koniecznych do wykonania iniekcji doszkliskowej
Warunki realizacji:	
gabinet diagnostyczno-zabiegowy	<ul style="list-style-type: none"> • AOS przyszpitalny • Gabinet zabiegowy dedykowany do zabiegów okulistycznych, niebędący gabinetem diagnostycznym
Personel medyczny:	
<ol style="list-style-type: none"> 1) lekarz specjalista w dziedzinie okulistyki albo 2) lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie okulistyki, a bo 3) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie okulistyki. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lekarz z doświadczeniem w zakresie podawania iniekcji do ciała szklistego powinien wykonywać lub nadzorować procedurę iniekcji doszkliskowej.
Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	
<ol style="list-style-type: none"> 1) tablice do oceny ostrości wzroku; 2) kasetę szkieł okularowych; 3) oprawki okularowe próbne; 4) lampa szczelinowa; 5) oftalmoskop bezpośredni; 6) tonometr impresyjny lub aplanacyjny; 7) tablice Ishihary; 8) trójlustro Goldmanna; 9) perymetr (co najmniej kinetyczny); 10) keratometr ręczny lub autorefraktometr; 11) zestaw do iniekcji podspojówkowych i okołogałkowych; 12) zestaw do płukania i zglębniowania dróg łzowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stół operacyjny lub fotel zabiegowy • Lampa operacyjna • Stolik zabiegowy • Kwalifikowanie i monitorowanie terapii podawanych do ciała szklistego wymaga badań wykonywanych przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz funduskamery do wykonania zdjęcia dna oka, w wielu przypadkach także angiografii optycznej koherentnej tomografii (OCTA). Rzadziej przydatne są także: angiografia fluoresceinowa (AF) i/lub indocyjaninowa. <p>OCT, OCTA, funduskamera z opcją AF powinny być dostępne w AOS.</p>
Dostępność badań lub procedur medycznych	
<ol style="list-style-type: none"> 1) badania laboratoryjne i m krobiologiczne wykonywane w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych; 2) USG; 3) RTG. 	bez uwag

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż:

- 1) podanie leku w iniekcji doszkliskowej jest rekomendowane do stosowania w leczeniu pacjentów ze:
 - zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD): AAO 2022b, RCO 2021, SCOP 2021, PTO 2020, NICE 2018 – w I linii leczenia (leki z grupy anty-VEGF),

- cukrzycowym obrzękiem płamki (DME): ADA 2022, PTD 2021, KLRwP i PTD 2019, ICO 2017, RCO 2013 – w I linii leczenia – leki grupy anty-VEG, w II linii lub przy niekwalifikowaniu się do leczenia anty-VEGF – kortykosteroidy;
- niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO): RCO 2022a, AAO 2019, EURETINA 2019 – w przypadku obrzęku płamki związanego z RVO, jako I linia leczenia (leki grupy anty-VEGF lub steroidy jako leki drugiego wyboru)
- zapaleniami wnętrza gałki ocznej: AAO 2016 – jako opcja terapeutyczna (antybiotyki);
- krótkowzrocznością – w aspekcie neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności: PTO 2014c, NICE 2013 – jako leczenie z wyboru (leki z grupy anty-VEGF),

Ponadto odnaleziono również wytyczne dla następujących wskazań:

- proliferacyjna retinopatia cukrzycowa – jako alternatywa lub wspomagająco dla zabiegu fotokoagulacji laserowej: ADA 2022, ICO 2017 (leki z grupy anty-VEGF),
- niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO) – RCO 2022a, AAO 2019:
 - w przypadku obrzęku płamki związanego z CRVO, jako I linia leczenia (leki z grupy anty-VEGF lub implant deksametazonu) (RCO 2022a),
 - w neowaskularyzacji związanej z CRVO – wspomagająco do panretinalnej fotokoagulacji (leki z grupy anty-VEGF) (RCO 2022a, AAO 2019);

2) w odniesieniu do warunków realizacji procedury iniekcji doszkliskowej w zakresie:

a) pracowników medycznych, którzy mogą wykonać tę procedurę, uprawnieni są:

- wg polskich towarzystw naukowych – doświadczony lekarz okulista (PTO 2020, SCOP 2021) lub lekarz w trakcie specjalizacji, po uzyskaniu pisemnej zgody kierownika specjalizacji (SCOP 2021),
- najnowsze brytyjskie wytyczne (NICE 2018 i RCO 2021) dopuszczają wykonanie procedury przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia (np. pielęgniarki, optometrystów, techników). Należy jednak zapewnić obecność doświadczonego lekarza na wypadek wystąpienia nagłych powikłań. We wcześniejszych wytycznych (RCO 2013) rekomendowano, aby zabieg wykonywali tylko doświadczeni lekarze okuliści, którzy będą mogli właściwie zareagować w przypadku wystąpienia rzadkich, ale poważnych powikłań (np. konieczność wykonania paracentezy przedniej komory w przypadku zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki),
- amerykańskie wytyczne (AAO 2019) wskazują na lekarza okulistę jako osobę wykonującą iniekcje doszkliskowe;

b) miejsca/pomieszczenia przeznaczonego do wykonywania zabiegu:

- większość polskich wytycznych nie wskazuje pomieszczenia ani trybu wykonywania iniekcji doszkliskowych. Jedynie w wytycznych PTO z 2017 roku jako miejsce realizacji zabiegu wymieniona jest sala operacyjna i sala zabiegowa,
- międzynarodowe wytyczne ICO 2017 wskazują, że może to być gabinet zabiegowy lub sala operacyjna,
- brytyjskie wytyczne RCO z 2013 roku zalecają wykonywanie iniekcji w „pomieszczeniu czystym” (ang. *clean room*) lub w sali operacyjnej. Odpowiednio wyposażone i oddzielone od gabinetu lekarskiego „pomieszczenie czyste” wydzielone w poradni przyszpitalnej wskazano jako opcję bardziej korzystną pod względem opłacalności i komfortu realizacji procedury;

c) pozostałych aspektów technicznych procedury iniekcji doszkliskowej:

- należy zachować pełną aseptykę, należy stosować jałowe rękawiczki, zalecana jest maska chirurgiczna (PTO 2020, SCOP 2021, ICO 2017),
- na gałkę oczną, skórę w okolicy oka, powieki stosuje się substancje bakteriobójcze takie jak jodopowidon (PTO 2020, SCOP 2021, AAO 2019). Preparat można też zastosować na brzegi powiek i rzęsy (ICO 2017). Nie zaleca się profilaktycznego stosowania kropli do oczu z antybiotykiem (PTO 2020, AAO 2019),
- zabieg iniekcji doszkliskowej wykonuje się w znieczuleniu miejscowym (PTO 2020, SCOP 2021, ICO 2017).

3) w odniesieniu do możliwych powikłań związanych z procedurą iniekcji doszkliskowej:

- niektóre wytyczne (SCOP 2021, AAO 2019, RCO 2022b, NICE 2013) wspominają o rzadko występujących, ale potencjalnie groźnych działaniach niepożądanych związanych z wstrzyknięciem do ciała szklistego, które obejmują:
 - infekcyjne zapalenie gałki ocznej,
 - zaćmę,
 - odwarstwienie siatkówki,
 - podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe,
 - ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Bezpośrednio po iniekcji należy skontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe i stan perfuzji naczyń. Pacjenci powinni być instruowani, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie niepokojące objawy (SCOP 2021, PTO 2020, RCO 2022b).

4) w odniesieniu do rygoru sanitarnego:

- wytyczne RCO 2022b wskazują na konieczność zachowania rygorystycznych procedur higienicznych podczas zabiegu, w kontekście zapobiegania zapaleniu wnętrza gałki ocznej, które jest poważnym powikłaniem zabiegów okulistycznych.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, alternatywną technologią dla iniekcji doszkliskowej przeprowadzonej w gabinecie zabiegowym jest procedura wykonywana w warunkach szpitalnych w sali operacyjnej.

W odniesieniu do podawania leków w iniekcji doszkliskowej, innymi dostępnymi sposobami postępowania terapeutycznego mogą być, w zależności od choroby oka:

- terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (leczenie: AMD, CNV w wysokiej krótkowzroczności),
- laseroterapia (leczenie: AMD, DR, DME, RVO),
- radioterapia (leczenie AMD),
- zabiegi chirurgiczne (leczenie AMD, DR, DME, zapalenie wnętrza gałki ocznej, CME),
- rehabilitacja (leczenie nieodwracalnego zaburzenia widzenia w DR),
- intensyfikacja leczenia chorób układowych tj. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej (leczenie DR),
- iniekcje dożylnie antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych (leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej),
- iniekcje okołogałkowe leków sterydowych (leczenie: zapalenia wnętrza gałki ocznej i błony naczyniowej oka, CME),
- terapia lekami przeciwgrzybiczymi podawanymi doustnie (leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej),
- terapia sulodeksydem podawanym doustnie (leczenie DR),
- terapia lekami podawanymi zewnątrznie miejscowo, np. sterydami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (leczenie: zapalenia błony naczyniowej oka, CME),
- terapia lekami podawanymi ogólnoustrojowo, tj. acetazolamidem, interferonem alfa, triamcynolonem (leczenie: zapalenia błony naczyniowej oka, DME),
- zaniechanie terapii, obserwacja.

Należy jednocześnie podkreślić, iż pomimo dostępności innych technologii medycznych, farmakoterapia z zastosowaniem iniekcji doszkliskowej stanowi terapię z wyboru w leczeniu wielu z ww. schorzeń (np. neowaskularne AMD, DME, RVO).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z tym, iż oceniane świadczenie ma charakter procedury medycznej, która stanowi podstawowy sposób podawania leków w wybranych chorobach narządu wzroku, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od oceny skuteczności dla tej metody podania. Należy ponadto nadmienić, iż AOTMiT wielokrotnie prowadziła oceny zasadności objęcia refundacją i włączenia wykazu świadczeń gwarantowanych substancji czynnych, stosowanych doszkliskowo, m.in. u pacjentów z takimi rozpoznaniem jak AMD i DME. Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszym opracowaniu dokonano próby odnalezienia dowodów naukowych badających bezpieczeństwo wykonania procedury iniekcji doszkliskowych wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych (gabinet zabiegowy) w porównaniu do warunków szpitalnych (sala operacyjna).

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z metaanalizą: Li 2021 oraz Bande 2017, spełniające kryteria włączenia.

Li 2021

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa stosowania iniekcji doszkliskowych (IVI) z lekami anti-VEGF, wykonywanych w sali operacyjnej w porównaniu do takich iniekcji wykonywanych w gabinetach zabiegowych na podstawie występowania liczby zapaleń gałki ocznej, oraz porównanie liczby zapaleń wnętrza gałki ocznej z liczbą zapaleń wnętrza gałki ocznej potwierdzonych w posiewie. W przeglądzie Li 2021 przeprowadzono syntezę ilościową wyników dla łącznie 31 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie 1 275 815 iniekcji doszkliskowych, z których 944 765 wykonano w gabinecie zabiegowym, 302 039 w sali operacyjnej, natomiast 29 011 iniekcji opisano jako wykonane w gabinecie zabiegowym lub sali operacyjnej.

Wyniki metaanalizy dwóch badań obserwacyjnych (Tabandeh 2014, Abell 2012; ogółem: 11 586 iniekcji doszkliskowych wykonywanych w warunkach gabinetu zabiegowego oraz 11 920 iniekcji doszkliskowych wykonywanych w warunkach sali operacyjnej) wskazują na:

- brak znamienych statystycznie różnic między warunkami gabinetu zabiegowego a warunkami sali operacyjnej w zakresie ogólnej częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) (odpowiednio: 7 vs 2 przypadki; OR=3,06; 95%CI: 0,07–139,75, $p=0,57$), przy jednoczesnej wysokiej heterogeniczności włączonych badań ($I^2=80\%$), oraz
- znacznie wyższą istotną statystycznie częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu w odniesieniu do iniekcji doszkliskowych w warunkach gabinetu zabiegowego w porównaniu do warunków sali operacyjnej (odpowiednio: 4 vs 0 przypadków; OR= 21,52; 95%CI: 2,39–193,55; $p=0,006$); nie zaobserwowano heterogeniczności badań ($I^2=0\%$).

Wyniki porównania pośredniego opartego na przedstawieniu kumulowanych wyników odrębnie dla warunków wykonania iniekcji doszkliskowej w gabinecie zabiegowym i w sali operacyjnej wskazują w przypadku analizy dla całej grupy leków anti-VEGF na:

- nieznacznie wyższy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,03%, 95%CI: 0,03–0,04, $I^2=8\%$, 16 badań: 316 przypadków na 939 409 iniekcji) w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,02%, 95%CI: 0,01–0,04, $I^2=85\%$, 11 badań: 55 przypadków na 295 932 iniekcji), oraz
- tożsamy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2=79\%$, 10 badań: 23 przypadki na 275 639 iniekcji) w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2=79\%$) dla anti-VEGF ogółem (10 badań: 23 przypadki na 275 639 iniekcji).

W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w przeglądzie Li 2021 (odwarstwienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego i rozdarcie siatkówki, zaćma, zapalenie niezakaźne gałki ocznej, powikłanie ogólnoustrojowe), ogólnie stwierdzono niewiele odsetki ich występowania, przy czym przedstawione wyniki liczbowe nie wskazują jednoznacznie na wyższe bezpieczeństwo wykonywania iniekcji doszkliskowych w sali operacyjnej w porównaniu do warunków gabinetu zabiegowego.

Bande 2017

W przeglądzie Bande 2017, w którym analizowano wyniki ośmiu badań obserwacyjnych (ogółem 276 774 iniekcji doszkliskowych), stwierdzono iż w odniesieniu do wpływu:

- miejsca wykonania procedury (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna), autorzy przeglądu wykazali, iż wyniki analizy metaregresji ($z = 1,165$, $p = 0,243$) wykazały brak znamiennej statystycznej wpływu warunków wykonania procedury na częstości występowania zakażenia gałki ocznej;
- antybiotykoterapii towarzyszącej procedurze iniekcji doszkliskowej wykazano 1,70 razy większe istotne statystycznie ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej przy stosowaniu antybiotyków niż bez antybiotyków (95%CI: 1,08–2,66, $p = 0,02$).

Podsumowując, poprawnie wykonana iniekcja doszkliskowa obarczona jest stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Jednak jak w przypadku każdego zabiegu mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: ból, uczucie ciała obcego, łzawienie, krwawienie, infekcja czy nadwrażliwość.

Przegląd analiz ekonomicznych

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd analiz ekonomicznych, dotyczący porównania opłacalności różnych technologii medycznych, w tym iniekcji doszkliskowych preparatów anti-VEGF, w leczeniu pacjentów z retinopatią cukrzycową (DR) – Maniadakis 2019. Nie zidentyfikowano innych przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych podchodzących w sposób przekrojowy do oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych doszkliskowo w innych schorzeniach narządu wzroku.

Z wyników badań zawartych w przeglądzie Maniadakis 2019 wynika, że pomimo różnic metodologicznych we włączonych 17 analizach ekonomicznych, iniekcje doszkliskowe leków z grupy anti-VEGF wykazują opłacalność kosztową w leczeniu DME, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z laseroterapią. Ponadto badania wskazują, że implant fluocynolonowy również jest skuteczną i opłacalną opcją terapeutyczną w tym schorzeniu. Jednocześnie monoterapia laserowa nadal może być najbardziej opłacalną metodą leczenia PDR w przypadku braku DME, natomiast wczesna interwencja chirurgiczna jest opłacalna w przypadku wystąpienia powikłań w przebiegu retinopatii cukrzycowej.

Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W wyniku przeglądu rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach, dotyczących finansowania iniekcji doszkliskowej w ramach środków publicznych, odnaleziono informacje dotyczące warunków realizacji procedury iniekcji doszkliskowej w Australii oraz w trzech europejskich krajach: Wielkiej Brytanii (Anglia), Niemczech oraz w Norwegii.

Na podstawie zgromadzonych informacji można stwierdzić, że we wszystkich wymienionych krajach procedura iniekcji doszkliskowej wykonywana jest przez uprawnionego lekarza okulistę, przy czym w niektórych państwach (tj. Anglia) iniekcje mogą być wykonywane również przez wykwalifikowaną pielęgniarkę. We wszystkich wymienionych krajach iniekcje do ciała szklistego są realizowane w szpitalach (w tym również w ramach leczenia jednego dnia) lub w warunkach ambulatoryjnych, na sali operacyjnej lub w gabinecie zabiegowym.

Ponadto ankietowani eksperci kliniczni podkreślają, że zastosowanie i finansowanie ze środków publicznych iniekcji doszkliskowych, zarówno w terapii lekami z grupy anti-VEGF, jak i sterydoterapii, ma miejsce we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym: w krajach Unii Europejskiej (np. Włochy, Czechy, Wielka Brytania), Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie. Ekspert wskazał również, iż refundacji podlega pojedyncza iniekcja określonego leku (wyceniony jest lek i podanie).

Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia**Aktualny stan realizacji i finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych w Polsce**

Aktualnie oceniana procedura medyczna „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9: 14.76), nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

AOS. W obecnym wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS w załączniku 3 w sekcji B. ujęte są cztery procedury iniekcyjne dedykowane do wykonywania w obrębie okolicy oka lub przedniego odcinka:

- iniekcja podspojówkowa (ICD-9: 10.91),
- wstrzyknięcie powietrza do komory przedniej oka (ICD-9: 12.921),
- wstrzyknięcie płynu do przedniej komory oka (ICD-9: 12.922),
- wstrzyknięcie leku do przedniej komory oka (ICD-9: 12.923),

dla których w warunkach realizacji świadczenia wymagane jest posiadanie poradni okulistycznej, gabinetu diagnostyczno-zabiegowego w lokalizacji oraz wyposażenie aparaturowe odpowiednie do wykonywanej procedury.

Przedmiotowe procedury finansowane są ze środków publicznych, zgodnie z zasadami zał. 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.), w ramach grupy Z44, której wartość punktowa wynosi 310 pkt.

Programy lekowe i leczenie szpitalne. Aktualnie iniekcja doszkliskowa leków do ciała szklistego jest finansowana ze środków publicznych wyłącznie w ramach programów lekowych związanych z podaniem głównie substancji czynnych z grupy anty-VEGF:

- a) B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, brolocizumab*,
- b) B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab oraz deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego*.

Koszt związany z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączonym z podaniem iniekcji doszkliskowej w obu programach lekowych został wyceniony na poziomie 378,56 pkt.

Dodatkowo podanie preparatów anty-VEGF realizowane jest w ramach procedury ICD-9: 99.293 *Wstrzyknięcie rekombinowanych białek*, ujętej w charakterystyce grupy JGP B84 *Małe zabiegi witreoretinalne*, przy czym nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego. Wg załącznika nr 1a do zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ obecna wycena dla grupy JGP B84 wynosi od 616 pkt w przypadku trybu „leczenia jednego dnia” do 724 pkt w przypadku hospitalizacji.

Stanowisko Prezesa NFZ

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano odpowiedzi Prezesa NFZ na prośbę AOTMiT o ponowne przekazanie opinii odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w związku z prowadzonym procesem analitycznym w sprawie zakwalifikowania procedury wg ICD-9: 14.76 „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, po przekazaniu przez Ministra Zdrowia zmodyfikowanej Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), dotyczącej ocenianej procedury medycznej.

W związku z tym, iż pierwsza opinia Prezesa NFZ w przedmiotowej kwestii, przekazana pismem z dnia 10.06.2021 r.², która została sporządzona przed wprowadzeniem zmian w KŚOZ³ oraz wejściem w życie w 2021 r. programu lekowego B.120 *Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*, mającego potencjalnie wpływ na zmniejszenie populacji docelowej kwalifikującej się do przedmiotowej procedury w ramach AOS (zgodnie z zaleceniem Ministra Zdrowia z 26 lipca 2018 r., zawartym w piśmie znak: UZ-

² znak pisma: DSOZ-SAOS.401.74.2021.2021.115183.KIKU IK: 701008

³ zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 12.03.2021 r., pismo znak: DLG.741.4.2020.WN

ZR.749.1393964.2018, nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego), odstąpiono od przedstawienia jej treści.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

I. Metodyka oszacowania i założenia

Założenia i metodyka analizy potencjalnych skutków finansowych, w przypadku ewentualnego objęcia refundacją ocenianego świadczenia, zostały przedstawione poniżej.

1. Założenia ogólne:

- Wykonanie iniekcji doszkliskowej jest wskazane przez lekarza po przeprowadzeniu ścieżki diagnostycznej.
- Realizacja procedury będzie odbywała się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
- Świadczeniem zostaną objęci pacjenci ze schorzeniami siatkówki, z wyłączeniem pacjentów aktualnie objętych programami lekowymi dla AMD i DME.

2. Horyzont czasowy: jeden rok

- Przyjęto roczny horyzont analizy z uwagi na trudną do oszacowania liczebność populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego świadczenia ze względu na ograniczone dane w zakresie stosowania antybiotyków, sterydów i leków immunosupresyjnych w iniekcjach doszkliskowych, w tym możliwość migracji pacjentów z leczenia szpitalnego do stosowania tej procedury w trybie ambulatoryjnym.
- Przyjęto stałą wysokość środków publicznych przeznaczanych na wykonanie iniekcji doszkliskowej w ramach AOS w kolejnych latach oszacowania.

3. Perspektywa: płatnik publiczny

4. Liczebność populacji:

- Założenia populacyjne oparto na danych zawartych w:
 - Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opiniach ekspertów klinicznych,
 - danych z realizacji świadczeń w latach 2018–2021.
- Nie włączono pacjentów z AMD i DME objętych leczeniem w ramach programów lekowych.

Zgodnie z definicją programu lekowego, zawartą w Ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696), w przypadku leków program lekowy obejmuje technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych;
- Założono, iż liczba pacjentów będzie odpowiadać liczbie oczu podlegających leczeniu z podaniem leku w iniekcji doszkliskowej, gdyż obuoczne podawanie leku dotyczy najczęściej tylko pacjentów z AMD i DME.

5. Koszt procedury:

- Oparto się na danych zawartych w: Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, opiniach ekspertów klinicznych oraz wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpoznań, w których stosuje się iniekcje doszkliskowe.
- Wynik w głównej mierze z czynności wykonania pojedynczej iniekcji doszkliskowej z uśrednionym kosztem leku (sterydu, antybiotyku, innego preparatu wskazanego w opiniach eksperckich lub wytycznych klinicznych). Przy uśrednianiu kosztów leków nie brano pod uwagę kosztów implantów doszkliskowych oraz leków stosowanych w leczeniu zamkniętym.

II. Wyniki i wnioski wynikające z analizy wpływu na budżet

W wyniku wprowadzenia procedury „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9 14.76) do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS, przy założonej trzykrotności jej wykonania u jednego pacjenta do jednego chorego oka w ciągu roku (na podstawie średniej liczby iniekcji wykonywanej w ostatnich latach w ramach LSz), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z ewentualną realizacją tej procedury wyniosłyby na podstawie scenariusza populacyjnego:

- minimalnego (1 410 pacjentów), w zależności od wariantu kosztowego wnioskowanej procedury na poziomie:
 - 1 311 300 zł – przy koszcie procedury na poziomie 310 zł,
 - 1 603 000,80 zł – przy koszcie procedury na poziomie 378,96 zł,
 - 2 529 540 zł – przy koszcie procedury na poziomie 598 zł;
- maksymalnego (27 000 pacjentów), w zależności od wariantu kosztowego wnioskowanej procedury na poziomie:
 - 25 110 000 zł – przy koszcie procedury na poziomie 310 zł,
 - 30 695 760 zł – przy koszcie procedury na poziomie 378,96 zł,
 - 48 438 000 zł – przy koszcie procedury na poziomie 598 zł.

Ograniczenia i możliwe źródła niepewności

W odniesieniu do powyższego oszacowania należy mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- Podane w analizie koszty procedury są kosztami orientacyjnymi. Dopiero w przypadku podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu procedury ICD-9 14.76 do wykazu świadczeń gwarantowanych, będzie możliwa jej rzeczywista wycena (taryfikacja świadczenia). Zatem przedstawione w niniejszym opracowaniu oszacowania ewentualnych wydatków płatnika publicznego należy traktować z ostrożnością.
- Umożliwienie wykonywania iniekcji doszklistkowych w ramach AOS będzie się wiązało z migracją pacjentów z leczenia szpitalnego do AOS. W związku z powyższym szersze wprowadzenie rozpatrywanej technologii wiąże się z koniecznością zmian organizacyjnych w sposobie udzielania świadczeń zdrowotnych związanych z podawaniem leku doszklistkowo.
- Liczba iniekcji doszklistkowych wykonywanych u pacjenta zależy od rodzaju choroby i sposobu prowadzenia terapii. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż oko jest narządem parzystym i w niektórych przypadkach biorąc pod uwagę naturalny przebieg schorzeń terapia może obejmować oboje oczu w różnym, trudnym do przewidzenia, czasie.
- W analizach szacujących potencjalne zryczałtowane koszty leków podawanych doszklistkowo nie ujęto leków objętych aktualnymi programami lekowymi oraz leków drogich, np. w postaci implantów doszklistkowych.
- W przypadku ewentualnego zakończenia funkcjonowania programów lekowych (B.70 i B.120) należy wziąć pod uwagę znaczny wzrost populacji pacjentów wymagających iniekcji doszklistkowych w ramach AOS.
- W analizie nie uwzględniono kosztów dostosowania i modernizacji gabinetów zabiegowych do przeprowadzania zabiegów IVI w warunkach podwyższonego standardu higieny, uznając, że placówki, które będą ich udzielać dysponują obecnie takimi pomieszczeniami realizując innego świadczenia interwencyjne z zakresu okulistyki w AOS.
- Z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy nie wykonano dyskontowania potencjalnych wydatków płatnika publicznego.

Opinie eksperckie

Do dnia 4.05.2022 r. otrzymano trzy opinie eksperckie. We wszystkich otrzymanych opiniach eksperci pozytywnie odnieśli się do włączenia procedury medycznej „Iniekcja doszklistkowa” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Eksperti kliniczni wskazali, że technologia medyczna „Iniekcja doszklistkowa” powinna zostać włączona do katalogu świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowanych ze środków publicznych w zakresie następujących wskazań:

- neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3);

- cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10: H36.0);
- niedrożność żył siatkówki (RVO), zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (ICD-10: H34.8);
- inne schorzenia (ICD-10: H44.0, H44.1, H52.1): zapalenie wnętrza gałki ocznej, obrzęk torbielowaty plamki (CME), krótkowzroczność, niektóre schorzenia systemowe.

Jeden z ekspertów wskazał, iż kryteria włączenia pacjentów do programów lekowych dotyczących AMD i DME nie obejmują wszystkich chorych, którzy mogliby skorzystać z leczenia iniekcjami do ciała szklistego, oprócz tego chorzy z innymi schorzeniami wymagającymi leczenia doszkliskowego są pozbawieni takiego świadczenia. Natomiast wykonywanie iniekcji doszkliskowych w warunkach szpitalnych z wykorzystaniem JGP B84 ogranicza dostęp do tego sposobu leczenia i generuje dodatkowe koszty w postaci obciążenia oddziałów okulistycznych i konieczności prowadzenia dokumentacji związanej z przyjęciem pacjenta do szpitala.

W opinii ekspertów skuteczność i bezpieczeństwo omawianej procedury zostały dowiedzione w wielu badaniach klinicznych. Iniekcja doszkliskowa wykonywana w gabinecie zabiegowym stała się w niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, rutynowym postępowaniem terapeutycznym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony personel. Brak łatwego dostępu do omawianej procedury może sprawić, iż pacjent będzie pozbawiany szansy na zachowanie lub poprawę widzenia.

Według ekspertów dostępność „iniekcji doszkliskowej” w AOS może stać się istotnym elementem terapii u pacjentów z wieloma chorobami systemowymi, takimi jak cukrzyca, choroby układu krążenia, nowotwory, u pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych, przyczyni się również do poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich. Wnioskowana technologia w znaczący sposób może poprawić jakość życia pacjenta lub przynajmniej pozwoli na zachowanie jego aktualnej jakości.

Liczba populacji, wskazana przez ekspertów, u której można wykonać iniekcje doszkliskowe mieści się w przedziale od 20 600 do 32 000 osób dorosłych i około 25–415 dzieci. Ekspersi zaznaczyli, że liczba pacjentów nie jest równa liczbie koniecznych do wykonania iniekcji do ciała szklistego z tego względu, że wielu pacjentów może wymagać kilku iniekcji w trakcie roku, co jest zależne od rodzaju choroby. W przesłanych ankietach zostało wskazane, że 10–20% pacjentów z AMD oraz 10–25% pacjentów z DME niekwalifikujących się do programów lekowych może wymagać wykonywania iniekcji doszkliskowych do obu oczu. Analogicznie 95–100% pacjentów wymaga kilkukrotnego przeprowadzenia tej procedury. W przypadku innych schorzeń, tj. zapalenia wnętrza gałki ocznej, obrzęku torbielowatego plamki (CME), krótkowzroczność oraz niektórych schorzeń systemowych eksperci wskazali, iż 20–100% pacjentów potrzebowałoby wielokrotnych iniekcji do ciała szklistego. Częstość wykonywania wielokrotnych iniekcji do tego samego oka uzależniona jest od rodzaju substancji czynnej oraz leczonego schorzenia. Ekspersi wskazali, iż podanie leku w iniekcji doszkliskowej w przypadku leków z grupy anty-VEGF należy wykonywać nie częściej niż co 28 dni, w przypadku sterydów – co 3–6 mies., w przypadku antybiotyków – najczęściej kilkukrotne podanie, np. 1–2 iniekcji w zapaleniu wewnątrzgałkowym. W odniesieniu do leków immunosupresyjnych ekspert wskazał, iż w przypadku metotreksatu liczba iniekcji zależy od schorzenia i stanu siatkówki – od pojedynczych do kilkunastu iniekcji w cyklu leczenia w okresie kilku miesięcy.

Ekspersi wymienili następujące produkty lecznicze, które mogą zostać zastosowane w terapii, w ramach iniekcji doszkliskowej, realizowanej w AOS:

- preparatów anty-VEGF: pegaptanib⁴, bewacyzumab, ranibizumab, aflibercept, brolicizumab;
- leki sterydowe: triamcynolon, deksametazon, fluocynolon;
- antybiotyki: wankomycyna, ceftazydim, amikacyna, gancyklowir, klindamycyna, foskarnet, fomiwirsen, amfoterycyna b, worykonazol, linezolid;
- leki immunosupresyjne: infliksymab, metotreksat, oraz
- tkankowy aktywator plazminogenu (TPA) i okryplazminę.

Koszt wykonania pojedynczej iniekcji wskazany przez ekspertów obejmuje koszt wykonania iniekcji doszkliskowej, zawierając w sobie m.in. koszty dezynfekcji, znieczulenia, narzędzi, personelu, wyrobów medycznych (takich jak igła, strzykawka, ampułkostrzykawka) oraz koszt podawanych leków. Koszt leku jest

⁴ *Komentarz Agencji: dotyczy produktu leczniczego Macugen, który obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.*

Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/macugen-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 27.04.2022 r.

zależny od rodzaju zastosowanego leku i oscyluje w zakresie od kilkudziesięciu złotych do kilku tysięcy (w przypadku zastosowania implantów doszkliskowych).

Wśród wymagań dodatkowych dotyczących określenia warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej w poradni okulistycznej w ramach AOS zostało wskazane, że możliwość jej wykonywania powinna istnieć wyłącznie w AOS w poradni przyszpitalnej. Lekarz wykonujący iniekcję do ciała szklistego powinien posiadać udokumentowane doświadczenie w tym zakresie lub wykonywać tę procedurę pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w wykonywaniu iniekcji doszkliskowych. Jeden z ekspertów wskazał, że kwalifikowanie i monitorowanie wykonania iniekcji doszkliskowej wymaga w niektórych przypadkach możliwości wykonania badań optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz angiografii optycznej koherentnej tomografii (OCTA) i powinna istnieć możliwość wykonania tego typu badań.

Podsumowanie i wnioski wynikające z opracowania AOTMiT

1. Iniekcje doszkliskowe są wysoce ukierunkowaną terapią, umożliwiającą podanie leku bezpośrednio do miejsca jego działania, jednocześnie minimalizując toksyczność ogólnoustrojową. Procedura podania leku do ciała szklistego jest wykonywana w gabinecie zabiegowym lub w sali operacyjnej przez lekarza specjalistę, lekarza w trakcie specjalizacji czy np. w Wielkiej Brytanii przez przeszkoloną pielęgniarkę.
2. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż podanie leku w iniekcji doszkliskowej jest rekomendowane w leczeniu pacjentów ze: zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD), cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO), zapaleniami wnętrza gałki ocznej oraz w krótkowzroczności, w aspekcie neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności. Ponadto odnaleziono również wytyczne dla wskazań takich jak proliferacyjna retinopatia cukrzycowa oraz niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO).
3. W odniesieniu do warunków realizacji procedury iniekcji doszkliskowej odnaleziono zalecenia dotyczące pracowników uprawnionych do wykonania procedury, miejsca wykonywania zabiegu i innych aspektów technicznych. W większości krajów, w tym w Polsce, jako osobę wykonującą procedurę wskazuje się lekarza okulistę lub lekarza w trakcie specjalizacji. Wytyczne brytyjskie dopuszczają wykonanie procedury przez innych odpowiednio przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia, takich jak pielęgniarki, optometrystów, techników, przy zapewnieniu obecności lekarza w razie wystąpienia powikłań. Miejscem wykonania iniekcji doszkliskowych może być sala operacyjna lub gabinet zabiegowy (w tym „clean room”). Ta druga opcja jest przez wytyczne brytyjskie wskazywana jako bardziej korzystna pod względem ekonomicznym oraz komfortu realizacji procedury. W odniesieniu do pozostałych aspektów technicznych rekomendowane jest restrykcyjne przestrzeganie reżimu sanitarnego, tj. zachowanie pełnej aseptyki pomieszczenia oraz stosowanych materiałów, narzędzi, a także odpowiednie zdezynfekowanie oka poddanego procedurze oraz powiek. Zabieg najczęściej wykonuje się w znieczuleniu miejscowym. Bezpośrednio po iniekcji należy skontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe i stan perfuzji naczyń. Pacjenci powinni być instruowani, aby bezzwłocznie zgłaszać wszelkie niepokojące objawy, które mogą świadczyć o pojawieniu się rzadkich, ale potencjalnie groźnych powikłań.
4. Postępowaniem alternatywnym dla iniekcji doszkliskowej, w zależności od choroby oka, jest min.: obserwacja, terapia fotodynamiczna, laseroterapia, radioterapia, zabieg chirurgiczny, rehabilitacja, terapia lekami podawanymi ogólnoustrojowo, terapia lekami podawanymi miejscowo lub w iniekcji okołogałkowej. Należy jednocześnie podkreślić, iż pomimo dostępności innych technologii medycznych, farmakoterapia z zastosowaniem iniekcji doszkliskowej stanowi terapię z wyboru w leczeniu wielu z ww. schorzeń (np. neowaskularne AMD, DME, RVO).
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o dwa przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z metaanalizą: Li 2021 oraz Bande 2017, które zostały odnalezione w wyniku wyszukiwania systematycznego.

W przeglądzie Li 2021 oceniono bezpieczeństwo stosowania iniekcji doszkliskowych (IVI) z lekami anty-VEGF, wykonywanych w sali operacyjnej w porównaniu do takich iniekcji wykonywanych w gabinetach zabiegowych

na podstawie występowania liczby zapaleń gałki ocznej, oraz porównano liczby zapaleń wnętrza gałki ocznej z liczbą zapaleń wnętrza gałki ocznej potwierdzonych w posiewie.

Wyniki metaanalizy dwóch badań obserwacyjnych (Tabandeh 2014, Abell 2012) wskazują na brak znamienych statystycznie różnic między warunkami gabinetu zabiegowego a warunkami sali szpitalnej w zakresie ogólnej częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) (odpowiednio: 7 vs 2 przypadki; OR=3,06; 95%CI: 0,07–139,75, $p=0,57$), przy jednoczesnej wysokiej heterogeniczności włączonych badań ($I^2=80\%$), oraz znacznie wyższą istotną statystycznie częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu w odniesieniu do iniekcji doszkliskowych w warunkach gabinetu zabiegowego w porównaniu do warunków sali operacyjnej (odpowiednio: 4 vs 0 przypadków; OR= 21,52; 95%CI: 2,39–193,55; $p=0,006$); nie zaobserwowano heterogeniczności badań ($I^2=0\%$).

Wyniki porównania pośredniego opartego na przedstawieniu kumulowanych wyników odrębnie dla warunków wykonania iniekcji doszkliskowej w gabinecie zabiegowym i w sali operacyjnej wskazują w przypadku analizy dla całej grupy leków anti-VEGF na: nieznacznie wyższy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,03%, 95%CI: 0,03–0,04, $I^2=8\%$), w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,02%, 95%CI: 0,01–0,04, $I^2=85\%$), oraz tożsamy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2=79\%$) w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2=79\%$) dla anti-VEGF ogółem.

W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w przeglądzie Li 2021 (odwarstwienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego i rozdarcie siatkówki, zaćma, zapalenie niezakaźne gałki ocznej, powikłanie ogólnoustrojowe), ogólnie stwierdzono niewielkie odsetki ich występowania, przy czym przedstawione wyniki liczbowe nie wskazują jednoznacznie na wyższe bezpieczeństwo wykonywania iniekcji doszkliskowych w sali operacyjnej w porównaniu do warunków gabinetu zabiegowego.

W przeglądzie Bande 2017, w którym analizowano wyniki ośmiu badań obserwacyjnych stwierdzono, iż w odniesieniu do wpływu: miejsca wykonania procedury (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna), autorzy przeglądu wykazali, iż wyniki analizy metaregresji ($z=1,165$, $p=0,243$) wykazały brak znamiennej statystycznej wpływu warunków wykonania procedury na częstości występowania zakażenia gałki ocznej. antybiotykoterapii towarzyszącej procedurze iniekcji doszkliskowej wykazano 1,70 razy większe istotne statystycznie ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej przy stosowaniu antybiotyków niż bez antybiotyków (95%CI: 1,08–2,66, $p=0,02$).

Podsumowując, poprawnie wykonana iniekcja doszkliskowa obarczona jest stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Jednak jak w przypadku każdego zabiegu mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: ból, uczucie ciała obcego, łzawienie, krwawienie, infekcja czy nadwrażliwość

6. W wyniku wprowadzenia procedury „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9 14.76) do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS, przy założonej trzykrotności jej wykonania u jednego pacjenta do jednego chorego oka w ciągu roku (na podstawie średniej liczby iniekcji wykonywanej w ostatnich latach w ramach LSz), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z ewentualną realizacją tej procedury wyniosłyby na podstawie scenariuszy populacyjnych:

Lp.	Scenariusz populacyjny	Liczebność pacjentów *	Warianty kosztowe iniekcji doszkliskowej (ICD-9 14.76) (zł)	Koszt iniekcji doszkliskowej przy założeniu trzykrotnego podania w ciągu roku do chorego oka u 1 pacjenta (zł)
1	minimalny	1 410	310,00	1 311 300,00
			378,96	1 603 000,80
			598,00	2 529 540,00
2	maksymalny	27 000	310,00	25 110 000,00
			378,96	30 695 760,00
			598,00	48 438 000,00

Objaśnienia: Opracowanie własne AOTMiT

* - 1 pacjent = 1 oko

Eksperci kliniczni pozytywnie odnieśli się do kwestii włączenia procedury „Iniekcji doszkliskowej” (ICD-9 14.76) do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W ich opinii procedura ta może stać się istotnym elementem terapii u pacjentów z wieloma chorobami systemowymi, np. u pacjentów z cukrzycą. W opinii ekspertów skuteczność i bezpieczeństwo omawianej procedury zostały wystarczająco dowiedzione, by mogła ona stać się rutynowym postępowaniem terapeutycznym wykonywanym w przyszpitalnym gabinecie zabiegowym. Liczebność populacji, wskazana przez ekspertów, u której można wykonać iniekcje doszkliskowe mieści się w przedziale od 20 600 do 32 000 osób dorosłych i około 25–415 dzieci. Eksperci zaznaczyli, że liczba pacjentów nie jest równa liczbie koniecznych do wykonania iniekcji do ciała szklistego z tego względu, że wielu pacjentów może wymagać kilku iniekcji w trakcie roku, co jest zależne od rodzaju choroby. W opinii ekspertów na ostateczny koszty procedury iniekcji doszkliskowej powinny się składać koszt wykonania samej procedury oraz koszt podawanych leków.

Eksperci kliniczni podkreślają, że zastosowanie i finansowanie ze środków publicznych iniekcji doszkliskowych, zarówno w terapii lekami z grupy anty-VEGF, jak i sterydoterapii, ma miejsce we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym: w krajach Unii Europejskiej (np. Włochy, Czechy, Wielka Brytania), Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie.

7. Na podstawie zgromadzonych informacji można stwierdzić, że w Wielkiej Brytanii, Norwegii, Australii i Niemczech procedura iniekcji doszkliskowej wykonywana jest przez uprawnionego lekarza okulistę, przy czym w Wielkiej Brytanii iniekcje mogą być wykonywane również przez wykwalifikowaną pielęgniarkę. W tych krajach iniekcje do ciała szklistego mogą być realizowane w szpitalach (w tym również w ramach leczenia jednego dnia) lub w warunkach ambulatoryjnych, na sali operacyjnej lub w gabinecie zabiegowym.

Również ankietowani eksperci kliniczni podkreślają, że zastosowanie i finansowanie ze środków publicznych iniekcji doszkliskowych ma miejsce we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym: w krajach Unii Europejskiej (np. Włochy, Czechy, Wielka Brytania), Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie.

8. Na podstawie odnalezionych informacji dotyczących wykonywania iniekcji doszkliskowych w Wielkiej Brytanii, Norwegii, Australii i Niemczech można stwierdzić że omawiana procedura jest wykonywana przez uprawnionego lekarza okulistę, przy czym w niektórych państwach (tj. Anglia) iniekcje mogą być wykonywane również przez wykwalifikowaną pielęgniarkę. We wszystkich wymienionych krajach iniekcje do ciała szklistego są realizowane w szpitalach (w tym również w ramach leczenia jednego dnia) lub w warunkach ambulatoryjnych, na sali operacyjnej lub w gabinecie zabiegowym.
9. Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej polega na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej, realizowanej w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Decyzja odnośnie do zasadności wydzielenia odrębnych produktów rozliczeniowych, w zależności od rodzaju substancji czynnej wykorzystanej podczas wykonywania świadczenia, zostanie podjęta na etapie ustalenia taryfy dla ocenianego świadczenia.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena nowego świadczenia opieki zdrowotnej:

- „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9: 14.76)

w aspekcie zasadności zakwalifikowania ww. **procedury medycznej** jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Przedmiotowa procedura medyczna, zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia⁵, obejmuje wstrzyknięcie do ciała szklistego wszystkich typów leków anty-VEGF (substancje czynne nieujęte w programach lekowych), steroidów, antybiotyków, leków immunosupresyjnych do ciała szklistego i dedykowana jest dla pacjentów ze:

- zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD, H35.3 Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego),
- niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (H34.8 inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki),
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (H36.0 retinopatia cukrzycowa),
- zapaleniami wnętrza gałki ocznej (H44.0 zapaleniem ropnym wnętrza gałki ocznej, H44.1 innymi zapaleniami wnętrza gałki ocznej), oraz
- krótkowzrocznością – w aspekcie neowaskularyzacji naczyńiówkowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności (H44.2 krótkowzroczność zwyrodnieniowa, postępująca).

[Zlecenie MZ 2021]

Podstawa prawna i historia Zlecenia. Pismem z dn. 12.03.2021 r. (znak: DLG.741.4.2021.WN) Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31c ust.1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 poz. 1285, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wraz z pismem przewodnim Minister Zdrowia przekazał w załączeniu Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej (pierwotna KŚOZ) oraz „Stanowisko Konsultanta krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacizumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki”.

W dniu 07.05.2021 r. odbyło się spotkanie w formie telekonferencji z udziałem Pana Ministra i przedstawicieli Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia, którego przedmiotem były zagadnienia związane z dwutorowością działań dla zmian w leczeniu DME oraz poprawa dostępności do leczenia schorzeń siatkówki z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych.

W kontekście przedmiotu ww. spotkania oraz na podstawie wniosków płynących z przeprowadzonych analiz wstępnych do przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, uwzględniając możliwość objęcia części populacji ze schorzeniami siatkówki leczeniem preparatami anty-VEGF w ramach programów lekowych oraz konieczność włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych procedury obejmującej wstrzyknięcie do ciała szklistego wszystkich typów leków, Prezes AOTMiT wystąpił pismem z dn. 14.05.2021 r. (znak: WS.420.3.2021.ES) do Ministra Zdrowia z prośbą o rozważenie modyfikacji zapisów pierwotnej Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej w zakresie: nazwy świadczenia gwarantowanego, wskazań klinicznych, warunków wymaganych, wyceny procedury, opcjonalnego stosowania procedury wg ICD-9: 99.293 *Wstrzyknięcie* rekombinowanych białek w ramach JGP B84.

⁵ Zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dn. 12.03.2021 r. (znak: DLG.741.4.2021.WN), następnie zmodyfikowane pismem z dn. 29.12.2021 r. znak: DLG.741.4.2021.WN, w którym przekazano zmodyfikowaną Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej, będącą przedmiotem niniejszej oceny.

W odpowiedzi na powyższe pismo, Minister Zdrowia pismem z dn. 29.12.2021 r. (znak: DLG.741.4.2021.WN) przychylił się do powyższej prośby i przekazał w załączeniu zmodyfikowaną Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej, prosząc o dalsze procedowanie sprawy.

W przekazanych do AOTMiT pismach nie wskazano terminu realizacji zlecenia.

Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy o świadczeniach, pismem znak: WS.420.1.2021.KB z dn. 16.04.2021 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W dniu 10.06.2021 r. otrzymano odpowiedź (znak: DSOZ-SAOS.401.74.2021 2021.115183.KIKU IK: 701008).

W związku z przekazaniem dn. 29.12.2021 r. przez Ministra Zdrowia zmodyfikowanej Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej AOTMiT wystąpiła 22.04.2021 r. (pismo znak: WS.420.1.2021.ES (2)) do Prezesa NFZ o ponowne przekazanie opinii odnośnie skutków finansowych dla ochrony zdrowia w związku z prowadzonym procesem analitycznych w sprawie zakwalifikowania procedury wg ICD-9: 14.76 „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak również przekazanie aktualnych danych sprawozdawczo-rozliczeniowych w związku z wejściem w życie programu lekowego B.120 w 2021 r. Do dnia przekazania raportu nie otrzymano odpowiedzi.

Eksperti kliniczni. W toku prac analitycznych wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do konsultanta krajowego w dziedzinie okulistyki, z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej, zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie zasadności zakwalifikowania ww. świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego.

O ocenę zasadności finansowania ww. wnioskowanych świadczeń ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

- płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki (opinię otrzymano dnia 27.03.2022 r.),
- prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. śląskiego (brak opinii),
- dr hab. n. med. Maciej Gawęcki – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego (opinię otrzymano dnia 1.04.2022 r.),
- prof. dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. lubelskiego (brak opinii),
- dr hab. n. med. Stanisław Teper – Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny – ekspert wskazany przez prof. Wylęgałę (opinię otrzymano dnia 15.04.2022 r.).

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od trzech ekspertów.

4. Problem decyzyjny

Zgodnie z zakresem przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia⁶ oraz opisem problemu zdrowotnego będącego przedmiotem zlecenia, zawartym w załączonej Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej pn.: „**Iniekcja doszkliskowa**” (ICD-9 14.76), w tym ocena bezpieczeństwa tej procedury medycznej na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, w kontekście jej zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki zdrowotnej (AOS). Przedmiotowa procedura dedykowana jest dla pacjentów ze:

- zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD, H35.3 Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego),
- niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (H34.8 inne postacie zamknięcia naczyń siatkówki),
- cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (H36.0 retinopatia cukrzycowa),
- zapaleniami wnętrza gałki ocznej (H44.0 zapalenie ropne wnętrza gałki ocznej, H44.1 inne zapalenia wnętrza gałki ocznej), oraz
- krótkowzrocznością – w aspekcie neowaskularyzacji naczyńwłókowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności (H44.2 krótkowzroczność zwyrodnieniowa, postępująca).

Oceniane świadczenie ma charakter procedury medycznej, która stanowi podstawowy sposób podawania leków (anty-VEGF, antybiotyków, sterydów i innych) w wybranych chorobach narządu wzroku. Niniejsze opracowanie ukierunkowano na odnalezienie dowodów naukowych oceniających bezpieczeństwo wykonania procedury iniekcji doszkliskowej wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych (gabinet zabiegowy) w porównaniu do warunków szpitalnych (sala operacyjna).

Z uwagi, iż oceniana procedura medyczna, wg Karty Świadczenia, obejmuje wstrzyknięcie do ciała szklistego różnych typów leków, w szczególności leków anty-VEGF, w analizach nie uwzględniano doszkliskowego podania leków objętych refundacją w ramach obowiązujących programów lekowych stosowanych w AMD i DME.

Spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia do katalogu świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej będzie poprawa dostępności do iniekcji doszkliskowych wykonywanych w trybie ambulatoryjnym, co prawdopodobnie wpłynie na zmniejszenie realizacji tej procedury w warunkach leczenia szpitalnego.

Kwestia zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie była dotąd przedmiotem analizy i oceny Agencji. Należy, jednakże nadmienić, iż AOTMiT wielokrotnie prowadziła oceny zasadności objęcia refundacją i włączenia wykazu świadczeń gwarantowanych substancji czynnych stosowanych we wskazaniach okulistycznych wyłącznie w podaniu doszkliskowym, m.in. u pacjentów z takimi rozpoznaniem jak AMD i DME.

W koszyku świadczeń gwarantowanych brak jest adekwatnej procedury medycznej (wg ICD-9) do podawania różnych typów leków doszkliskowo, finansowanej ze środków publicznych.

Aktualnie iniekcja doszkliskowa leków do ciała szklistego jest finansowana ze środków publicznych wyłącznie w ramach programów lekowych związanych z podaniem głównie substancji czynnych z grupy anty-VEGF:

- c) B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, brolicizumab*,
- d) B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” – z użyciem substancji czynnych *aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab oraz deksametazonu w postaci implantu doszkliskowego*.

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

⁶ zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 04.02.2021 r. (znak: DLG.742.3.2020.WN) w trybie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)

4.1. Problem zdrowotny

4.1.1. Sposoby miejscowego podawania leków w okulistyce

W zależności od struktur oka, do których mają dotrzeć leki, ich sposób miejscowego podawania jest zróżnicowany:

1. **Leki w formie roztworów lub zawiesin**, podawane do worka spojówkowego, są najczęściej stosowaną formą terapii miejscowej w schorzeniach powierzchni oka i jego aparatu ochronnego, a także w chorobach przedniego odcinka gałki ocznej.

Maści lub żele, a także **hydrofilne soczewki kontaktowe** mają na celu przedłużenie kontaktu leku z powierzchnią oka.

Preparaty podawane miejscowe w kroplach, żelu lub maści pozwalają osiągnąć terapeutyczne stężenie leku do poziomu ciała rzęskowego, a więc działają jedynie na obszarze przedniego odcinka oka.

2. **Leki w formie wstrzyknięć** podaje się w przypadkach, w których celem jest szybkie dotarcie substancji czynnej w dużym stężeniu do wnętrza gałki w przednim lub tylnym jej odcinku.

Wstrzyknięcia są wykonywane:

- podspojówkowo w pobliżu rąbka rogówki,
- okołogałkowo – pod pochewkę gałki ocznej (torebkę Tenona) w obrębie sklepienia górnego,
- do komory przedniej,
- **do komory ciała szklistego.**

3. **Jonoforeza** – metoda obecnie nie stosowana ze względu na porównywalne efekty wstrzyknięcia podspojówkowego lub kilkakrotnego podania leku w formie kropli.

[Niżankowska 2007]

W związku z przedmiotem oceny w dalszej części szczegółowo zostanie omówiony jedynie sposób podawania leków w formie wstrzyknięć do komory ciała szklistego, tj. iniekcje doszkliskowe.

4.1.2. Iniekcje doszkliskowe

Klasyfikacja wg kodu ICD-9:

- 14.76 Iniekcja doszkliskowa

Definicja

Iniekcja doszkliskowa, inaczej iniekcja do komory ciała szklistego, jest to podanie do wnętrza gałki ocznej wszelkiego rodzaju preparatów leczniczych. Wstrzyknięcie do ciała szklistego umożliwia wysoce ukierunkowaną terapię lekową, maksymalizując dostarczanie leku terapeutycznego do tylnego bieguna oka, jednocześnie minimalizując toksyczność ogólnoustrojową. Wraz z rosnącym zastosowaniem doszkliskowych środków anti-VEGF w leczeniu zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem neowaskularnym (AMD), cukrzycowego obrzęku plamki, niedrożności żył siatkówki i różnych innych zaburzeń naczyniowych siatkówki, wstrzyknięcie do ciała szklistego stało się najczęstszą procedurą okulistyczną wykonywaną w Stanach Zjednoczonych.

Korzyści z iniekcji do ciała szklistego zależą od leczonej patologii oka, ale zazwyczaj obejmują poprawę widzenia lub zapobieganie pogorszeniu widzenia (np. w AMD, retinopatii cukrzycowej). W przypadku infekcji korzyścią jest również bezpośrednie dostarczenie antybiotyku czy leku przeciwgrzybiczego do oka w pobliżu ogniska infekcji. Powtarzające się iniekcje są zwykle dobrze tolerowane przez kilka lat. Potrzeba powtórnego wstrzyknięcia jest określana podczas badania klinicznego, często za pomocą testów diagnostycznych, takich jak optyczna tomografia koherentna (OCT) i fluoresceinangiografia (FA).

Alternatywę dla iniekcji doszkliskowej, w zależności od choroby oka, stanowi jedynie: obserwacja, operacja (witrektomia pars plana, PPV) lub leczenie laserowe (np. fotokoagulacja laserowa, terapia fotodynamiczna).

[PTO 2017a]

Procedura i warunki techniczne wykonania iniekcji doszkliskowej

Podanie iniekcji do ciała szklistego jest wykonywane w sali zabiegowej lub operacyjnej. Procedurę wykonuje lekarz specjalista, lekarz w trakcie specjalizacji i np. w Wielkiej Brytanii również przeszkolona pielęgniarka.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Okulistycznego zarówno pacjent jak i personel medyczny przed wykonaniem procedury iniekcji doszkliskowej powinien zostać odpowiednio przygotowany. Miejscem wykonywania zabiegu powinna być sala operacyjna lub gabinet zabiegowy. Personel medyczny powinien zachować odpowiednią higienę i być wyposażony w sterylny fartuch. Zalecane są również jednorazowe maseczki chirurgiczne oraz jałowe rękawiczki jednorazowe.

Przed wykonaniem iniekcji doszkliskowej pacjentowi zostaje podane znieczulenie. Podczas zabiegu stosuje się znieczulenie miejscowe, a jego rodzaj pozostaje do decyzji lekarza (zalecane jest znieczulenie kroplowe). Zastosowanie rozszerzenia źrenicy nie jest obligatoryjne i również pozostaje do decyzji lekarza.

Przed zabiegiem skórę okolicy oczu i powieki pacjenta myje się za pomocą 10% roztworu powidonu jodny (w przypadku uczulenia można zastosować 0,05% roztwór chlorheksydyny) oraz podaje się 5% roztwór powidonu jodny do worka spojówkowego na min. 30 sekund (w przypadku uczulenia można zastosować 0,05% roztwór chlorheksydyny). Jednocześnie nie zaleca się intensywnego czyszczenia brzegów powiek roztworem powidonu jodny. Zalecane jest sterylne jednorazowe obłożenie pola operacyjnego stanowiące barierę przed przenikaniem drobnoustrojów oraz założenie pacjentowi sterylnej rozwórki powiekowej.

Przed iniekcją oznacza się miejsce wkłucia: 3–3,5 mm od rąbka rogówki w oczach pseudofakijnych i afakijnych oraz 3,5–4 mm w oczach fakijnych. Samą iniekcję należy wykonać pewnym ruchem z igłą skierowaną prostopadle do gałki i z powolnym podaniem leku. U pacjentów otrzymujących kolejny zastrzyk zalecana jest zmiana miejsca wkłucia w twardówkę przy kolejnych zabiegach.

W celu zmniejszenia zjawiska refluksu można utrzymać igłę w miejscu wkłucia przez 5 sekund i po usunięciu igły do miejsca wkłucia przyłożyć sterylną pałeczkę/patyczek. Po wykonaniu iniekcji sprawdza się orientacyjną ostrość wzroku pacjenta – poczucie światła, ruch ręki przed okiem lub liczenie palców przed okiem. W przypadku odpowiedzi negatywnej należy pilnie wykonać oftalmoskopię. W przypadku stwierdzenia w badaniu oftalmoskopowym braku perfuzji z tętnicy środkowej siatkówki należy wykonać paracentezę komory przedniej.

Możliwe jest podanie iniekcji doszkliskowej do obu oczu jednocześnie w trakcie jednej wizyty, ale należy traktować każdą iniekcję jako oddzielny zabieg (należy przygotować oddzielny zestaw narzędzi i najlepiej podać lek z innego opakowania).

Pacjent, u którego wykonano procedurę iniekcji powinien zostać poinformowany o konieczności bezzwłocznego zgłaszania wszelkich ewentualnych objawów mogących sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie), odwarstwienia siatkówki lub wylewu krwi do komory ciała szklistego. Wizyta kontrolna u specjalisty odbywa się ok. 4–6 tygodni po zabiegu (w zależności od leczonej choroby).

[PTO 2017a]

Najczęstsze wskazania okulistyczne do iniekcji doszkliskowych

W poniższej tabeli przedstawiono omówienie najważniejszych wskazań okulistycznych, w których leczeniu stosowane są leki podawane iniekcją doszkliskową, w aspektach: liczebności populacji w Polsce, epidemiologii, postępowania terapeutycznego oraz rokowania.

Tabela 2. Najczęstsze wskazania kliniczne, w leczeniu których stosowane jest miejscowe podanie leków poprzez iniekcję doszkliskową.

Wskazanie	Opis szczegółowy	
Neowaskularne (wysiękowe) zwyrodnienie płamki związane z wiekiem (nvAMD) (H35.3)	Liczebność populacji w Polsce	Szacuje się, że AMD dotyka aż 30% osób po 70 roku życia. Ocenia się, że w Polsce na AMD choruje ok. 1,9 mln osób. Według różnych źródeł rocznie przybywa ok. 100–200 tys. nowych przypadków z czego, z postacią wysiękową ok. 10–20 tys. [Gębka 2014, RIOZ 2016]
	Epidemiologia	AMD to schorzenie obejmujące obszar siatkówki odpowiedzialny za widzenie centralne. Zwykle dotyczy osób po 55 roku życia i w krajach wysoko rozwiniętych stanowi najczęstszą przyczynę ciężkiego upośledzenia centralnego pola widzenia. [PTO 2020] Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby jest wiek – schorzenie to szczególnie często dotyka osób po 80 roku życia. Najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu, które podwaja ryzyko zachorowania. Mokra postać AMD stanowi 10% przypadków i jest głównym powodem uszkodzenia widzenia związanego z postępującą chorobą. W związku ze starzeniem się społeczeństwa częstość występowania wysiękowej postaci AMD cały czas rośnie. [Walek 2017] Zwykle choroba dotyka obu oczu, ale często jest asymetryczna. Obecność AMD w jednym oku stanowi ryzyko pojawienia się zmian w oku drugim. [RIOZ 2016]
	Postępowanie terapeutyczne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia anty-VEGF (ranibizumab, aflibercept, brolicizumab, bewaczumab) w iniekcji doszkliskowej – metoda uznawana za „złoty standard”. 2. Terapia fotodynamiczna (PTD) z użyciem werteporfiny. 3. Fotokoagulacja laserowa. 4. Radioterapia i zabiegi chirurgiczne. [PTO 2020]
	Rokowanie	AMD charakteryzuje się stopniowym upośledzeniem widzenia centralnego, co objawia się początkowo nieznacznym zniekształceniem oglądanych przedmiotów, pogorszeniem ostrości wzroku, obniżeniem poczucia kontrastu. Z czasem dochodzi do głębszych zaburzeń, tj. znacznej lub całkowitej utraty widzenia centralnego, niekiedy aż do całkowitej utraty wzroku. Ryzyko progresji nvAMD w ciągu 5 lat szacowane jest na 26–42%. [RIOZ 2016]
Retinopatia cukrzycowa (DR) (H36.0)	Liczebność populacji w Polsce	DR występuje średnio u co trzeciej osoby z cukrzycą (w Polsce na DR cierpi ok. 1 mln osób). [SGE 2021]
	Epidemiologia	DR jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku w populacji osób aktywnych zawodowo. Obecnie na świecie na cukrzycę cierpi ok. 415 mln ludzi (8,8% populacji), w Polsce ok. 3 mln ludzi (9,1% populacji). [RNFZ 2019] Do rozwoju DR dochodzi średnio u co trzeciego chorego z cukrzycą. Częstość występowania DR zwiększa się wraz z czasem trwania choroby podstawowej. Czynniki zwiększającymi ryzyko DR są: brak wyrównania metabolicznego choroby podstawowej, nieprawidłowy profil lipidowy, a także nadciśnienie tętnicze. [SGE 2021]
	Postępowanie terapeutyczne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intensyfikacja leczenia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej. 2. Fotokoagulacja laserowa siatkówki (przy przejrzystych ośrodkach optycznych oka). 3. Terapia anty-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bewaczumab) iniekcje doszkliskowe w przypadku ciężkich stadiów DME. 4. Witrektomia. 5. Iniekcje (doszkliskowe i okołoszkliskowe) sterydów, tj. triamcynolonu, deksametazonu, octanu fluocinolonu. 6. Konsultacje/ rehabilitacje (w przypadku nieodwracalnych zaburzeń widzenia). 7. Terapia sulodeksydem (w łagodnej i umiarkowanej postaci DR). [PTD 2021]
	Rokowanie	Nieleczona retinopatia cukrzycowa może prowadzić do trwałej ślepoty. We wcześniejszych stadiach widzenie bywa upośledzone na skutek wylewu krwi do ciała szklistego lub zmian w obrębie płamki żółtej, tj. DME. [Nowak 2017]
Cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (H36.0)	Liczebność populacji w Polsce	DME występuje w 14% przypadków chorych na cukrzycę (w Polsce na DME cierpi ok. 420 tys. osób). [PTO 2014a]
	Epidemiologia	DME jest jedną z częstszych przyczyn funkcjonalnej ślepoty w krajach rozwiniętych. Według ADA (American Diabetes Association) występuje on u 1,5-3,0% chorujących na cukrzycę. W ponad 40% dotyczy osób młodych, poniżej 45 roku życia. [PTO 2017b] Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania i rodzaju cukrzycy. Schorzenie częściej rozwija się u pacjentów z długoletnią cukrzycą i z bardziej zaawansowaną postacią retinopatii. Po 25 latach trwania choroby typu 1 DME rozwija się u ok. 29%. W cukrzycy typu 2 po 30 latach trwania choroby obrzęk płamki

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Wskazanie	Opis szczegółowy	
		występuje u ok. 28% leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. [PTO 2014a]
	Postępowanie terapeutyczne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia anty-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab) – terapia podstawowa. 2. Laseroterapia. 3. Kortykosteroidoterapia – iniekcje doszkliskowe: triamcynolonu, flucynolonu, deksametazonu. 4. Terapia złożona. 5. Witrektomia. [PTO 2017b]
	Rokowanie	Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku płamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych. Obrzęk płamki powoduje z czasem utratę centralnej części widzenia; pojawia się ciemna plama w środku pola widzenia, podobne jak w przypadku AMD. [RIOZ 2016]
Niedrożności żył siatkówki (RVO) (H34.8)	Liczebność populacji w Polsce	Brak danych.
	Epidemiologia	<p>Zakrzep żyły centralnej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO) zajmuje drugie, po retinopatii cukrzycowej i jej następstwach, miejsce wśród chorób siatkówki o podłożu naczyniowym prowadzących do obniżenia ostrości widzenia. [PTO 2014b]</p> <p>Częstość występowania zakrzepu żyły centralnej siatkówki u osób powyżej 40. r.ż. wynosi od 0,1% do 0,4% i wzrasta wraz z wiekiem. Około 90% chorych na RVO to osoby w wieku powyżej 50 lat. [PTO 2014b]</p> <p>Ze względu na rokowanie co do widzenia i ryzyko powikłań wyróżnia się dwa typy zakrzepów: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Szacuje się, że w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia choroby u 75% występuje postać bez niedokrwienia, jednak u części chorych dochodzi do progresji w postać niedokrwienną w późniejszym czasie. Dotyczy to 12–33% chorych w ciągu 4 lat od wystąpienia zakrzepu. [PTO 2014b]</p>
	Postępowanie terapeutyczne	<p>Iniekcje doszkliskowe preparatów anty-VEGF (ranibizumabu i afliberceptu) oraz deksametazonu stanowią podstawową terapię CRVO i BRVO. [RCO 2022]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia anty-VEGF – iniekcje doszkliskowe: ranibizumabu, afliberceptu bewacyzumabu 2. Kortykosteroidoterapia – iniekcje doszkliskowe: triamcynolonu, flucynolonu, deksametazonu. 3. Laseroterapia. 4. Terapia złożona. [PTO 2014b]
	Rokowanie	BRVO powoduje pogorszenie widzenia, powodując zamglenie, zniekształcenie lub niewyraźne widzenie. CRVO może powodować utratę centralnej części widzenia, plamiste widzenie lub okresową utratę wzroku. [RCO 2022a]
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (H44.0, H44.1)	Liczebność populacji w Polsce	Brak danych.
	Epidemiologia	<p>Zapalenie wnętrza gałki ocznej można podzielić w zależności od etiologii na: zakaźne (wywołane przez bakterie, grzyby) oraz niezakaźne (czynniki toksyczne, chemiczne, reakcje immunologiczne). [AAO 2016]</p> <p>Przyczyny zakaźne dzieli się na zewnątrzpochodne (np. pourazowe) oraz wewnątrzpochodne. Endogenne zapalenie wnętrza gałki ocznej jest rzadkie – jest odpowiedzialne za ok. 2% do 8% wszystkich zapaleń wnętrza oka i najczęściej występują u osób przewlekle chorych (np. diabetycy). W Europie najczęściej zapalenia wywołują bakterie <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i> oraz grzyby <i>Candida albicans</i> i <i>Aspergillus</i>. [AAO 2016]</p>
	Postępowanie terapeutyczne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antybiotykoterapia (zapalenia o podłożu bakteryjnym): <ol style="list-style-type: none"> a. iniekcje dożyłne (am kacyna, cefazydym), b. iniekcje doszkliskowe (wankomycyna, ceftazydym, cefuroksym, gentamycyna, amikacyna, klindamycyna); 2. Terapia sterydami (zapalenia o podłożu bakteryjnym) podawane w iniekcjach okołogałkowych (deksametazon); 3. Terapia lekami przeciwgrzybiczymi: <ol style="list-style-type: none"> a. iniekcje dożyłne (amfoterycyna B, flucytozyna, worykonazol) b. iniekcje doszkliskowe (amfoterycyna B, worykonazol) c. doustne (worykonazol, flukonazol) 4. Witrektomia. [AAO 2016]

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Wskazanie	Opis szczegółowy	
	Rokowanie	Nieleczone zapalenie wnętrza gałki ocznej prowadzi do szybkiej i nieodwracalnej utraty widzenia. [Romaniuk 2012]
Zapalenie błony naczyniowej oka (ZBN) (H30.9)	Liczebność populacji w Polsce	Brak danych.
	Epidemiologia	ZBN stanowi jedną z wiodących przyczyn pogorszenia widzenia. Mogą prowadzić do licznych powikłań ocznych grożących nieodwracalną utratą wzroku. [APD Humira 2017] W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, 10,4% przypadków ZBN rozpoznano po raz pierwszy u chorych powyżej 60 r.ż. (z czego 1,4% przypadków stanowiło ZBN części pośredniej, 25,4% odcinka tylnego i 16,7% całej błony naczyniowej). Czynniki powodujące ZBN mogą być zakaźne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub pierwotniaki) i niezakaźne (procesy immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. sarkoidozy, oraz miejscowe stany chorobowe, np. urazy). [APD Humira 2017]
	Postępowanie terapeutyczne	Podstawą w leczeniu farmakologicznym ZBN są kortykosteroidy. Stosuje się je miejscowo w postaci kropli, okołogałkowo, doszkliskowo i ogólnie. [Misiuk-Hojo 2017] Leczenie zależy jednak od etiologii schorzenia, umiejscowienia oraz stopnia zaawansowania i poza sterydami obejmuje terapię lekami przeciwwirusowymi, przeciwbakteryjnymi, immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi. [PTO 2018, NTO 2014]
	Rokowanie	Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Pomimo leczenia miejscowego i ogólnego u części pacjentów dochodzi do nawrotów choroby. Ponadto następstwem zapalenia błony naczyniowej mogą być poważne powikłania, takie jak obrzęk płamki, odwarstwienie siatkówki, jaskra czy zaćma. [Misiuk-Hojo 2017]
Torbielowaty obrzęk płamki żółtej (CME) (H35.3)	Liczebność populacji w Polsce	Brak danych.
	Epidemiologia	Torbielowaty obrzęk płamki to objaw obserwowany w wielu jednostkach chorobowych. Najczęściej występuje naczyniopochodna (wazogenna) postać CME, towarzysząca chorobom naczyń krwionośnych siatkówki, jak retinopatia cukrzycowa czy zakrzepica naczyń żylnych i stanowi jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN). [NTO 2014]
	Postępowanie terapeutyczne	1. Podanie ogólne: triamcynolon, acetazolamid, interferon alfa 2. Podanie miejscowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych. 3. Podanie okołogałkowe: triamcynolon 4. Iniekcje doszkliskowe: sterydów (triamcynolon i deksametazon), leków anty-VEGF (ranibizumab lub bewacyzumab) 5. Witrektomia [NTO 2014]
	Rokowanie	CME zwykle ustępuje samoistnie w ciągu 3-4 miesięcy jednak nieleczony, długo trwający (powyżej 6-9 miesięcy) obrzęk może prowadzić do nieodwracalnego upośledzenia widzenia. [AAO 2021]
Neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV) w wysokiej krótkowzroczności (H44.2 w H52.1)	Liczebność populacji w Polsce	Brak danych.
	Epidemiologia	Wysoka krótkowzroczność występuje u około 1-4 % populacji dorosłych, w zależności od rejonu geograficznego, częściej u rasy żółtej. Powszechnym powikłaniem rozwijającym się u około 5-10 % osób, a w 15 % występującym obocznie jest neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV). [PTO 2017c]
	Postępowanie terapeutyczne	1. Iniekcje doszkliskowe anty-VEGF (ranibizumab - leczenie z wyboru, aflibercept, bevacizumab) [PTO 2014c] 2. Terapia fotodynamiczna werterporfiną (vPDT) (w przypadku przeciwwskazania do iniekcji anty-VEGF) [AAO 2020]
	Rokowanie	Neowaskularyzacja naczyniówki w wysokiej krótkowzroczności może prowadzić do upośledzenia wzroku, w szczególności utraty widzenia centralnego.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Najczęściej stosowane typy leków stosowane w iniekcjach doszkliskowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Najważniejsze substancje czynne stosowane w iniekcjach doszklistkowych w ujęciu grup leków.

Grupa leków	Anty-VEGF	Steroidy	Antybiotyki	Przeciwgrzybicze	Przeciw-wirusowe	Inne
Substancje czynne	bewacyzumab ranibizumab aflibercept brolicizumab	triamcynolon deksametazon fluocynolon	klindamycyna foskarnet wankomycyna ceftazydym am kacyna	amfoterycyna B worykonazol	gancyklowir fomiwirsen	metotreksat

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie AAO 2022a

Reakcje niepożądane /ryzyko związane z wykonywaniem wstrzyknięć do ciała szklistego

Poprawnie wykonana iniekcja doszklistkowa obarczona jest stosunkowo niskim ryzykiem. Jednak jak w przypadku każdego zabiegu mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej występujące powikłania po procedurze obejmują:

- ból, uczucie ciała obcego, łzawienie (spowodowane otarciami rogówki, infekcjami i suchym okiem – będącym reakcją na roztwór powidonu jodyny),
- krwawienie (krwotok do ciała szklistego, podspojówkowy, spojówkowy, siatkówkowy),
- rozdarcie lub odwarstwienie siatkówki,
- fotopsja, przekrwienie spojówek
- zmętnienie ciała szklistego
- zaćma pourazowa (od przypadkowego uderzenia w soczewkę podczas iniekcji),
- infekcja (zapalenie wnętrza gałki ocznej),
- zapalenie błony naczyniowej oka / zapalenie naczyń siatkówki (większe ryzyko w przypadku brolicizumabu),
- zmniejszona ostrość widzenia, utrata wzroku (z przyczyn wymienionych powyżej),
- utrata oka (z powodu ciężkiej infekcji),
- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (głównie po lekach sterydowych, ale może również wystąpić po większej liczbie zastrzyków anty-VEGF),
- nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień)
- tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym udar i zawał mięśnia sercowego (po iniekcji leków z grupy anty-VEGF),
- zakażenia pasożytnicze układu moczowego (działanie niepożądane potencjalnie związane z ogólnoustrojową inhibicją VEGF)

[AAO 2022a, ChPL Eylea 2022, ChPL Lucentis 2022, ChPL Beovu 2022, ChPL Ozurdex 2021]

Dodatkowo nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyku w kroplach przed lub po zabiegu ze względu na możliwość rozwoju antybiotykooporności szczepów saprofitycznych stwierdzanych w worku spojówkowym u człowieka.

[PTO 2020]

4.1.3. Opis ocenianej technologii medycznej

A. Iniekcja doszklistkowa

Charakterystyka i mechanizm działania. Iniekcja doszklistkowa polega na wprowadzeniu substancji leczniczej bezpośrednio do wnętrza gałki ocznej. Wstrzykiwana substancja lecznicza podawana jest w postaci roztworu do skrzykiwań lub implantu o przedłużonym uwalnianiu. Iniekcje wykonuje się przy pomocy sterylnej strzykawki z igłą, ampułko-strzykawki lub aplikatora z implantem.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Do iniekcji roztworu do wstrzykiwań za pomocą strzykawki z igłą lub ampułkostrzykawki, zaleca się użycie igieł o długości igły od 12,7 do 15,75 mm. Długość igły nie powinna przekraczać 18 mm, ponieważ dłuższe igły mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia siatkówki, jeśli pacjent przypadkowo przesunie się do przodu podczas zabiegu. Rozmiar igły różni się w zależności od wstrzykniętej substancji. Do substancji krystalicznych, takich jak acetamid triamcynolonu stosuje się igły w rozmiarze 27, natomiast igły w rozmiarze 30 powszechnie stosowane do leków z grupy inhibitorów VEGF. Iniekcję doszkliskową wykonuje się pewnym ruchem z igłą skierowaną prostopadłe do gałki i z powolnym podaniem leku.

[PTO 2017a]

Tabela 4. Przedstawienie głównych zalet i wad iniekcji doszkliskowej.

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none"> • Wysoce ukierunkowaną terapię. • Zmniejszona toksyczność ogólnoustrojowa. • Szybsze osiągnięcie terapeutycznego stężenia substancji czynnej w miejscu docelowym. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inwazyjność zabiegu. • Zwiększone ryzyko zakażenia gałki ocznej. • Często konieczność powtarzania procedury. • Konieczność stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (np. bewacyzumabu, triamcynolonu),

Źródło: Opracowanie własne Agencji w oparciu o zebrane w niniejszym opracowaniu piśmiennictwo

Wskazania do przeprowadzenia leczenia metodą iniekcji doszkliskowej. Wskazania do iniekcji doszkliskowej obejmują wiele schorzeń oka, m.in. zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, infekcje: bakteryjne, wirusowe, grzybicze gałki ocznej, nowotwory czy retinopatię cukrzycową wraz powikłaniami.

Przeciwwskazania do przeprowadzenia leczenia metodą iniekcji doszkliskowej. Przeciwwskazaniem do iniekcji doszkliskowej jest aktywny stan zapalny - należy go wyleczyć przed wykonaniem zastrzyku do ciała szklistego. [PTO 2017a]

Ponadto należy uwzględnić specyficzne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego leku podawanego w iniekcji doszkliskowej np. nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze.

B. Opis wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej

Załączona do zlecenia Ministra Zdrowia Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej odnosi się do świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa”, którego opis przedstawia się następująco:

Podanie leku do ciała szklistego – 14.76 Iniekcja doszkliskowa.

Procedura obejmuje wstrzyknięcie do ciała szklistego wszystkich typów leków anty-VEGF, steroidów, antybiotyków, leków immunosupresyjnych.

Wstrzyknięcia preparatów do ciała szklistego na świecie zajmują coraz większy rynek usług medycznych sięgając w USA do 30% obrotów oddziału okulistycznego. W zakresie iniekcji doszkliskowych rynek usług jest rosnący na całym świecie. Obecna sytuacja w Rzeczypospolitej Polskiej wymaga uporządkowania, gdyż usadowienie podania leku do ciała szklistego w ramach hospitalizacji wiąże się z koniecznością zakładania regularnej historii choroby czyniąc procedurę bardzo uciążliwą dla personelu medycznego.

Podanie iniekcji do ciała szklistego jest wykonywane w sali zabiegowej lub operacyjnej. Procedurę wykonuje lekarz specjalista, lekarz w trakcie specjalizacji i wielu krajach również przeszkolona pielęgniarka. Podanie leku do gałki ocznej poprzedzone jest dezynfekcją okolicy oka.

Do gałki ocznej z różnych powodów zdrowotnych podaje się wiele leków. Najczęściej z powodu schorzeń siatkówki (głównie AMD i DME) podawane są leki z grupy anty-VEGF. W przypadku AMD funkcjonuje program lekowy i większość iniekcji odbywa się w programie. Grupa B84 (tj. procedura „99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek”) wykorzystywana jest tylko w przypadkach, gdy pacjenci nie kwalifikują się do leczenia w programie. Od 1 lipca 2021 r. dostępny jest również nowy program lekowy „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. W przypadku BRVO, neowaskularyzacja w przebiegu

innych schorzeń np. krótkowzroczności, torbielowatego obrzęku plamki i innych JGP B84 stanowi jedyną możliwość leczenia pacjentów.

Poza lekami z grupy anti-VEGF do gałki ocznej podaje się również steroidy, leki immunosupresyjne oraz antybiotyki. Należy podkreślić, że 98% iniekcji do ciała szklistego stanowią leki anti-VEGF podawane w przebiegu AMD i DME. Pozostałe podania leków są bardzo rzadkie.

Propozycja zmiany dotyczy więc umożliwienia podawania iniekcji doszkliskowych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Procedura powinna być tak opisana, by w jej ramach możliwe były do wykonania wszystkie typy iniekcji do ciała szklistego obecnie stosowane w okulistyce

[KŚOZ Iniekcja doszkliskowa]

C. Wskazania, których dotyczy zlecenie

W niniejszej analizie ocenie poddawane jest świadczenie opieki zdrowotnej pn.: „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9: 14.76), w następujących wskazaniach, wynikających z treści przedmiotowego zlecenia MZ, tj. pacjenci z:

- 1) AMD (neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem)
– wielkość populacji docelowej może wynosić około 5 tysięcy pacjentów.
- 2) DME (cukrzycowy obrzęk plamki)
– cała populacja pacjentów. W Rzeczypospolitej Polskiej na cukrzycę choruje około 3 mln ludzi z czego cukrzycowy obrzęk plamki ma około 12% pacjentów. W stadium do leczenia czynnego około 20 tysięcy pacjentów.
- 3) RVO, BRVO (RVO – niedrożność żył siatkówki, BRVO – zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki)
– w Rzeczypospolitej Polskiej choruje około 25 tysięcy pacjentów z czego iniekcji będą wymagali tylko pacjenci z obrzękiem plamki. Obrzęk plamki może dotyczyć około 50% chorych, czyli 12,5 tysięcy pacjentów. Stosowanie iniekcji w tym przypadku nie ma charakteru przewlekłego. Przeciętnie wykonuje się około 2 iniekcji, by uznać chorego za wyleczonego.
- 4) inne schorzenia – jednorazowe iniekcje w krótkowzroczności, obrzęku torbielowatym plamki, zapaleniu wnętrza gałki ocznej, niektórych schorzeniach systemowych
– populacja obejmie około 5 tysięcy pacjentów.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis ww. populacji.

[KŚOZ Iniekcja doszkliskowa]

D. Warunki realizacji świadczenia

Wg informacji przekazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, oceniane świadczenie powinno mieć charakter świadczenia zabiegowego w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Wycena świadczenia powinna obejmować koszt wykonania pojedynczej iniekcji doszkliskowej wraz z uśrednionym kosztem leku (sterydu, antybiotyku, anti-VEGF nieobjęte programem lekowym).

Warunki realizacji świadczenia (personel oraz wyposażenie w sprzęt) powinny być dostosowane do warunków właściwych dla procedur zabiegowych okulistycznych, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

[KŚOZ Iniekcja doszkliskowa]

4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia 04.05.2022 r. otrzymano trzy opinie eksperckie.

Opinia ekspercka miała na celu określenie stanowiska przede wszystkim w takich kwestiach jak:

- refundacji technologii jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej,
- określenia warunków w jakich możliwe (klinicznie akceptowalne) będzie stosowanie wnioskowanego świadczenia,
- oszacowania docelowej populacji pacjentów mogących się kwalifikować do wnioskowanej procedury,

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszklistkowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- finansowania technologii w innych krajach ze środków publicznych,
- warunków (formalnych, jakościowych, organizacyjnych) jakie powinien spełniać podmiot zajmujący się wykonywaniem iniekcji doszklistkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wniosków z przekazanych stanowisk eksperckich, natomiast pełne zestawienie otrzymanych opinii znajduje się w rozdziale *Załączniki*.

Tabela 5. Opinie eksperckie dotyczące zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszklistkowa”.

Ekspert	Stanowisko
<p>Plk. prof. dr hab. n med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta: pozytywne. • Rekomendacja finansowania: finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. • Zakres rekomendacji: wprowadzenie „Iniekcji doszklistkowej” – IVI – (ICD-9 14.76) obejmującej wprowadzenie do ciała szklistego wszystkich typów leków anti-VEGF, steroidów, antybiotyków, leków immunosupresyjnych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> o neowaskularna postać zwyrodnienia siatkówki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3) o cukrzycowy obrzęk siatkówki (DME) (ICD-10: H36.0) o niedrożność żył siatkówki (RVO), zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (ICD-10: H34.8) o inne schorzenia (ICD-10: H44.0, H44.1, H52.1): zapalenie wnętrza gałki ocznej, obrzęk torbielowaty siatkówki (CME), krótkowzroczność, niektóre schorzenia systemowe • W opinii eksperta procedura: „Iniekcja doszklistkowa” powinna znaleźć się w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wykonywanie ww. świadczenia powinno być prowadzone w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej realizowanej w poradniach przyszpitalnych. • Populacja pacjentów mogących skorzystać z wnioskowanej technologii wyniesie rocznie ok. 32 tys. osób dorosłych z chorobami okulistycznymi obejmującymi ww. zakres schorzeń oraz ok. 300 dzieci ze zdiagnozowaną retinopatią wcześniaczą (ROP). • Szacowany koszt wykonania pojedynczej iniekcji doszklistkowej wraz z uśrednionym kosztem leku wskazany przez eksperta wynosi 598 zł.
<p>dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta: pozytywne. • Rekomendacja finansowania: finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. • Zakres rekomendacji: jw. • W opinii eksperta procedura: „Iniekcja doszklistkowa” powinna znaleźć się w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wskazana liczebność populacji pacjentów to około 20 600 osób dorosłych i 415 dzieci. • Szacowany koszt omawianego świadczenia wskazany przez eksperta jest sumą dwóch składowych: <ul style="list-style-type: none"> o kosztu wykonania procedury iniekcji doszklistkowej (obejmującego koszty dezynfekcji, znieczulenia, narzędzi, personelu, wyrobów medycznych – igła, strzykawka, ampułkostrzykawka, itp.) w wysokości 500 zł, oraz o kosztu leku, którego cena zależy od jego rodzaju. Ekspert wskazał, iż koszt leku anti-VEGF poza programem lekowym powinien oscylować w zakresie 1 200–1 500 zł dla leków oryginalnych, średnio 500 zł dla bewacizumabu, natomiast dla leków sterydowych podawanych poza programem lekowym 2 900 zł. • Zgodnie z informacjami przekazanymi przez eksperta terapia anti-VEGF oraz doszklistkowa sterydoterapia jest refundowana praktycznie we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym w krajach Unii Europejskiej, USA, Kanadzie. Refundacja zwykle dotyczy pojedynczej iniekcji określonego leku (wyceniony jest lek i podanie).
<p>dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medycznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta: pozytywne • Rekomendacja finansowania: finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. • Zakres rekomendacji: jw. • Ekspert wyraził pozytywne stanowisko dotyczące włączenia „Iniekcji doszklistkowej” do katalogu świadczeń gwarantowanych. W opinii eksperta iniekcje doszklistkowe wykonywane w ramach AOS przyczynią się do zwiększenia ich dostępności, umożliwią ograniczenie obciążeń biurokratycznych oddziałów okulistycznych i przede wszystkim pozwolą ograniczyć koszty ponoszone przez pacjentów. • Liczebność populacji, w której istnieje możliwość zastosowania iniekcji doszklistkowych, wskazana przez eksperta obejmuje ok. 28 tys. pacjentów dorosłych i ok. 250 dzieci. • Szacowany koszt wykonania pojedynczej iniekcji doszklistkowej (nieobejmujący kosztu leku) wskazany przez eksperta wynosi 600 zł.

Ekspert	Stanowisko
	<p>Powyższą kwotę należy zsumować z kosztem leku, którego cena zależna jest od rodzaju leku i dawki, ekspert wskazał szacunkowy koszt dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> o leku anti-VEGF stosowanego poza programem lekowym na poziomie 30–80 ZŁ; o leków sterydowych podawanych poza programem lekowym na poziomie od 20–100 zł (triamcynolon) do 4 000 zł (deksametazon); o antybiotyków mieszczący się w zakresie od kilkudziesięciu do kilkuset złotych; o leków immunosupresyjnych na poziomie około 50 zł (metotreksat); o pozostałych leków: 12 000 zł (okryplazmina).

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Eksperci kliniczni wskazali, że technologia medyczna „Iniekcja doszkliskowa” powinna zostać włączona do katalogu świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowanych ze środków publicznych w zakresie następujących wskazań:

- neowaskularna postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3);
- cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10: H36.0);
- niedrożność żył siatkówki (RVO), zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) (ICD-10: H34.8);
- inne schorzenia (ICD-10: H44.0, H44.1, H52.1): zapalenie wnętrza gałki ocznej, obrzęk torbielowaty plamki (CME), krótkowzroczność, niektóre schorzenia systemowe.

Jeden z ekspertów wskazał, iż kryteria włączenia pacjentów do programów lekowych dotyczących AMD i DME nie obejmują wszystkich chorych, którzy mogliby skorzystać z leczenia iniekcjami do ciała szklistego, oprócz tego chorzy z innymi schorzeniami wymagającymi leczenia doszkliskowego są pozbawieni takiego świadczenia. Natomiast wykonywanie iniekcji doszkliskowych w warunkach szpitalnych z wykorzystaniem JGP B84 ogranicza dostęp do tego sposobu leczenia i generuje dodatkowe koszty w postaci obciążenia oddziałów okulistyki i konieczności prowadzenia dokumentacji związanej z przyjęciem pacjenta do szpitala.

W opinii ekspertów skuteczność i bezpieczeństwo omawianej procedury zostały dowiedzione w wielu badaniach klinicznych. Iniekcja doszkliskowa wykonywana w gabinecie zabiegowym stała się w niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, rutynowym postępowaniem terapeutycznym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony personel. Brak łatwego dostępu do omawianej procedury może sprawić, iż pacjent będzie pozbawiany szansy na zachowanie lub poprawę widzenia.

Według ekspertów dostępność „iniekcji doszkliskowej” w AOS może stać się istotnym elementem terapii u pacjentów z wieloma chorobami systemowymi, takimi jak cukrzyca, choroby układu krążenia, nowotwory, u pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnymi, przyczyni się również do poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich. Wnioskowana technologia w znaczący sposób może poprawić jakość życia pacjenta lub przynajmniej pozwoli na zachowanie jego aktualnej jakości.

Liczebność populacji, wskazana przez ekspertów, u której można wykonać iniekcje doszkliskowe mieści się w przedziale od 20 600 do 32 000 osób dorosłych i około 25–415 dzieci. Eksperci zaznaczyli, że liczba pacjentów nie jest równa liczbie koniecznych do wykonania iniekcji do ciała szklistego z tego względu, że wielu pacjentów może wymagać kilku iniekcji w trakcie roku, co jest zależne od rodzaju choroby. W przesłanych ankietach zostało wskazane, że 10–20% pacjentów z AMD oraz 10–25% pacjentów z DME niekwalifikujących się do programów lekowych może wymagać wykonywania iniekcji doszkliskowych do obu oczu. Analogicznie 95%–100% pacjentów wymaga kilkukrotnego przeprowadzenia tej procedury. W przypadku innych schorzeń, tj. zapalenia wnętrza gałki ocznej, obrzęku torbielowatego plamki (CME), krótkowzroczność oraz niektórych schorzeń systemowych eksperci wskazali, iż 20–100% pacjentów potrzebowałoby wielokrotnych iniekcji do ciała szklistego. Częstość wykonywania wielokrotnych iniekcji do tego samego oka uzależniona jest od rodzaju substancji czynnej oraz leczonego schorzenia. Eksperci wskazali, iż podanie leku w iniekcji doszkliskowej w przypadku leków z grupy anti-VEGF należy wykonywać nie częściej niż co 28 dni, w przypadku sterydów – co 3–6 mies., w przypadku antybiotyków – najczęściej kilkukrotne podanie, np. 1–2 iniekcji w zapaleniu wewnątrzgałkowym. W odniesieniu do leków immunosupresyjnych ekspert wskazał, iż w przypadku metotreksatu liczba iniekcji zależy od schorzenia i stanu siatkówki – od pojedynczych do kilkunastu iniekcji w cyklu leczenia w okresie kilku miesięcy.

Eksperti wymienili następujące produkty lecznicze, które mogą zostać zastosowane w terapii, w ramach iniekcji doszkliskowej, realizowanej w AOS:

- preparatów anty-VEGF: pegaptanib⁷, bewacyzumab, ranibizumab, aflibercept, brolicizumab;
- leki sterydowe: triamcynolon, deksametazon, fluocinolon;
- antybiotyki: wankomycyna, ceftazydym, amikacyna, gancyklowir, klindamycyna, foskarnet, fomiwirsen, amfoterycyna b, worykonazol, linezolid;
- leki immunosupresyjne: infliksymab, metotreksat oraz
- tkankowy aktywator plazminogenu (TPA) i okryplazminę.

Koszt wykonania pojedynczej iniekcji wskazany przez ekspertów obejmuje koszt wykonania iniekcji doszkliskowej, zawierając w sobie m.in. koszty dezynfekcji, znieczulenia, narzędzi, personelu, wyrobów medycznych (takich jak igła, strzykawka, ampułkostrzykawka) oraz koszt podawanych leków. Koszt leku jest zależny od rodzaju zastosowanego leku i oscyluje w zakresie od kilkudziesięciu złotych do kilku tysięcy (w przypadku zastosowania implantów doszkliskowych).

Wśród wymagań dodatkowych dotyczących określenia warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej w poradni okulistycznej w ramach AOS zostało wskazane, że możliwość jej wykonywania powinna istnieć wyłącznie w AOS w poradni przyszpitalnej. Lekarz wykonujący iniekcję do ciała szklistego powinien posiadać udokumentowane doświadczenie w tym zakresie lub wykonywać tę procedurę pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w wykonywaniu iniekcji doszkliskowych. Jeden z ekspertów wskazał, że kwalifikowanie i monitorowanie wykonania iniekcji doszkliskowej wymaga w niektórych przypadkach możliwości wykonania badań optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz angiografii optycznej koherentnej tomografii (OCTA) i powinna istnieć możliwość wykonania tego typu badań.

4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Kwestia zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Iniekcja doszkliskowa” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie była dotąd przedmiotem analizy i oceny Agencji.

Do chwili obecnej Agencja przeprowadziła następujące oceny wiążące się merytorycznie z przedmiotowym zleceniem Ministra Zdrowia, w ramach których oceniała jedynie produkty lecznicze, których podanie przewidziano w formie iniekcji doszkliskowej.

Zestawienie treści stanowisk i rekomendacji dotyczących ww. raportów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podsumowanie treści stanowisk/opinii Rady Przejrzystości, rekomendacji/opinii Prezesa AOTMiT wiążących się merytorycznie z ocenianym świadczeniem opieki zdrowotnej.

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
2021 BIP: 55/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0) <i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0).</i>	Pozytywna
2020 BIP: 223/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” <i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1. amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, w ramach programu lekowego „Leczenie</i>	Pozytywna

⁷ *Komentarz Agencji: dotyczy produktu leczniczego Macugen, który obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.*

Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/macugen-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 27.04.2022 r.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
	<p>neowaskularnej (wysiękowej) postaci wyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)", w ramach wspólnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości stoi na stanowisku potrzeby [REDAKTOWANE] w szczególności Rada opowiada się za powiązaniem refundacji z pozytywnym wpływem leku na widzenie centralne (pay for performance). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rekomendacja nr 86/2020 z dnia 4 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Beovu (brolicizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993, w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)", w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem [REDAKTOWANE]</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>
2017 BIP: 85/2017	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2017 z dnia 18 września 2017 roku</p> <p>w sprawie oceny leku Lucentis (ranibizumab) kod EAN: 5909990000005, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10: H36.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł., kod EAN: 5909990000005, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rekomendacja nr 56/2017 z dnia 19 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lucentis, ran bizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł., w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10: H36.0)</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł., EAN 5909990000005 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0).</p>	<p>Pozytywna</p> <p>Pozytywna</p>
2017 BIP: 224/2016	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2017 z dnia 27 lutego 2017 roku</p> <p>w sprawie oceny leku EYLEA (afibercept), kod EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (afibercept), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiołka, kod EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” i istniejącej grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania znacznie bardziej korzystnego dla płatnika publicznego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2017 z dnia 1 marca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego EYLEA, afibercept, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fio ka, EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10: H36.0)”</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea, afibercept, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiołka, EAN 3837000137095 w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” oraz istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka skutecznie zabezpieczającego budżet płatnika publicznego.</p>	<p>Pozytywna</p> <p>Pozytywna warunkowo</p>
2016 BIP: 133/2016	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2016 z dnia 25 lipca 2016 roku</p> <p>w sprawie oceny leku Ozurdex (deksametazon) kod EAN: 5909990796663, we wskazaniu: leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem kłamki (DME) (ICD-10 H35.8)</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon), implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie deksametazonu w postaci iniekcji doszkliskowych u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki jest akceptowaną metodą leczenia o udowodnionej wartości klinicznej. Jednakże analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej zgłaszanej technologii (także po uwzględnieniu proponowanego RSS) oraz jest znacznie droższa od obecnie finansowanego triamcynolonu.”</p> <p>Rekomendacja nr 45/2016 z dnia 28 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8)”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant doszkliskowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8).</p>	<p>Negatywna</p> <p>Negatywna</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
	<p><i>Uzasadnienie:</i> „W ramach analizy skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy deksametazonem a aktywnym komparatorem stosowanym obecnie w ramach praktyki klinicznej (triamcynolonem). (...) Deksametazon charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, z którym związane jest m.in. ryzyko występowania zaćmy oraz późniejszej konieczności jej leczenia operacyjnego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe od obecnie finansowanego leczenia alternatywnego (zaś w ramach porównania z iniekcją pozorowaną/obserwacją kosztowo nieefektywne), zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka.”</p>	
2014 BIP: 184/2014	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 275/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lucentis (ran bizumab) (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)”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł., 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)”.</p> <p>Jednocześnie, Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fioł., 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)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia ranibizumabem do kosztu leczenia afliberceptem (Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający). Program powinien obejmować wszystkie substancje czynne zarejestrowane w tym wskazaniu, które będą finansowane w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej i wydawane pacjentom bezpłatnie.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i> „Na podstawie uzyskanych wyników, zarówno z poszczególnych badań (dwa randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne III fazy: VIEW 1 i VIEW 2), jak i metaanalizy dostępnych danych, stwierdzono porównywalny profil skuteczności oraz bezpieczeństwa ranibizumabu i afliberceptu. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (podstawowej) można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest droższe od stosowania afliberceptu w wariancie bez RSS, jak i w wariancie z RSS. Potwierdzają to również obliczenia własne analityków AOTM. (...) Wydanie pozytywnego stanowiska o objęciu refundacją leku Lucentis w ramach programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, spowodowałoby znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego.”</p>	<p>Negatywna (w odniesieniu do przedstawionego wniosku refundacyjnego) / Pozytywna (pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia)</p>
	<p>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 fio ka, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), 10 miligramów/mililitr, 1 fiołka, EAN: 5909990000005 w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”; pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>
2014 BIP: 61/2014	<p>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)</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fioł. á 100 µl, EAN 3837000137095, we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach grupy limitowej</p>	<p>Pozytywna</p>
	<p>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)”</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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)”.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i> „Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność doszkliskowego podawania afliberceptu (lek Eylea) i ranibizumabu (Lek Lucentis) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). (...) W opinii Prezesa Agencji, warunkiem finansowania leku Eylea powinno być znaczne obniżenie kosztu substancji, co wpłynie na koszt pojedynczego zabiegu z wykorzystaniem afliberceptu. Koszt ten nie powinien być wyższy niż koszt podania ranibizumabu. Dodatkowo, aflibercept i ranibizumab, stanowiąc opcje terapeutyczne, powinny być finansowane w ramach tej samej kategorii świadczeń gwarantowanych”</p>	<p>Pozytywna</p>
2013 BIP: 106/2012	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)</p> <p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i> „Leczenie obrzęku plamki żółtej w przebiegu RVO zgodnie z konsensusem europejskich ekspertów polega na implantacji doszkliskowej steroidów o długim czasie działania lub ranibizumabu. Badania kliniczne jednak nie dostarczają ścisłych i w pełni przekonujących danych o przewadze doszkliskowych steroidów v. ranibizumab. Jedynie dostępne badanie kliniczne GENEVA dotyczy całej populacji RVO (bez rozbiecia na CRVO i BRVO), okres obserwacji jest zbyt krótki, natomiast</p>	<p>Negatywna</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Rok/Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
	wyniki w odniesieniu do CRVO i BRVO pochodzą z nieudostępionych materiałów firmy Allergan, co uniemożliwia ich weryfikację."	
	<p>Rekomendacja nr 3/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon, implant do ciała szklistego w aplikatorze, 700 mcg, kod EAN 5909990796663 w ramach programu lekowego „leczenie obrzęku plamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO)”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze, we wskazaniu: leczenie obrzęku plamki żółtej wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO) w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Zgodnie z konsensusem ekspertów europejskich Consensus Document of 9 retina specialists, Europa 2011, dotyczącym leczenia obrzęku plamki żółtej w przebiegu RVO, w pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie implantu doszkliskowego ze steroidem o kontrolowanym uwalnianiu lub comiesięcznych iniekcji anti-VEGF przez 3–6 miesięcy w zależności od obecności obrzęku, ze wskazaniem na ranibizumab, jako jedyny lek z tej grupy posiadający rejestrację w tym wskazaniu.</p> <p>Jedynе dostępne badanie kliniczne (GENEVA) dotyczy całej populacji chorych z obrzękiem plamki żółtej wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO), bez klinicznego podziału na pacjentów z CRVO i BRVO. Zastrzeżenia też budzi zbyt krótki okres obserwacji. Wyniki badań w odniesieniu do populacji z CRVO i BRVO pochodzą z udostępionych przez wnioskodawcę nieopublikowanych materiałów podmiotu odpowiedzialnego, co uniemożliwia ich weryfikację.</p>	Negatywna

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

4.4.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych publikacji omawiających zalecenia postępowania terapeutycznego w wybranych schorzeniach narządu wzroku, w których leczeniu wykorzystuje się procedurę iniekcji doszkliskowej, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i artykułów naukowych z zakresu leczenia: zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), retinopatii cukrzycowej, cukrzycowego obrzęku plamki (DME), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), torbielowatego obrzęku plamki (CME) i wysokiej krótkowzroczności. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 01–06 kwietnia 2022 r., a przeszukiwaniem objęto strony internetowe wybranych organizacji oraz towarzystw naukowych zajmujących się okulistyką.

W niniejszym opracowaniu ujęte zostały wytyczne następujących towarzystw naukowych: American Academy of Ophthalmology (AAO), International Council of Ophthalmology (ICO), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royal College of Ophthalmologists (RCOphth), American Diabetes Association (ADA), National Health and Medical Research Council (NHMRC), European Society of Retina Specialists (EURETINA), Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO), Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich (SCOP), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (KLRwP i PTD) oraz Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD).

Podczas wyszukiwania użyto min. następujących słów kluczowych: *iniekcja doszkliskowa, iniekcja do ciała szklistego, zwyrodnienie plamki, obrzęk plamki, niedrożność naczyń siatkówki, krótkowzroczność, anti-VEGF, intravitreal injection, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, macular edema, retinal vein occlusion.*

Dokumentów referencyjnych szukano również za pomocą wyszukiwarki internetowej Google. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w języku polskim oraz angielskim.

4.4.2. Wyniki wyszukiwania

Ogółem do opracowania włączono 17 wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, dotyczących zastosowania leczenia metodą iniekcji doszkliskowej w leczeniu:

- zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – postać neowaskularna: AAO 2022b, RCO 2021, SCOP 2021, PTO 2020, NICE 2018;
- retinopatii cukrzycowej (DR) i cukrzycowego obrzęku plamki (DME): ADA 2022, PTD 2021, KLRwP i PTD 2019, ICO 2017, RCO 2013;

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO): RCO 2022a, AAO 2019, EURETINA 2019; oraz innych schorzeń:
- krótkowzroczności patologicznej: PTO 2014c, NICE 2013
- zapalenia wnętrza gałki ocznej: RCO 2022b i AAO 2016

Wytyczne powstały w oparciu systematyczne przeglądy dowodów naukowych, z wyjątkiem RCO 2022b, SCOP 2021, PTD 2021, PTO 2020, AAO 2019, EURETINA 2019, KLRwP i PTD 2019, ICO 2017, AAO 2016 i PTO 2014c, w których wnioskowanie oparto na niesystematycznym doborze dowodów naukowych.

W 7 wytycznych (AAO 2022, ADA 2022, PTD 2021, AAO 2019, KLRwP i PTD 2019, NICE 2018, RCO 2013) zalecenia posiadają określoną siłę, wynikającą z poziomu jakości dowodów.

Wytyczne, w których nie wskazano poziomu dowodów naukowych ani siły zaleceń to: RCO 2022a, RCO 2022b, RCO 2021, SCOP 2021, PTO 2020, EURETINA 2019, ICO 2017, AAO 2016, PTO 2014c, NICE 2013.

W poniższych tabelach przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące metod leczenia oraz procedury iniekcji doszkliskowej w podziale na ww. schorzenia narządu wzroku.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)
<p>AAO 2022b American Academy of Ophthalmology</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Wytyczne dot. zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (Age-Related Macular Degeneration-PPP) – aktualizacja wytycznych z 2019 r.</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania, autorzy i recenzenci są wolontariuszami i nie otrzymują wynagrodzenia za wkład w tworzenie dokumentu</p>	<p><u>Leczenie neowaskularnej postaci AMD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe z zastosowaniem leków anti-VEGF: aflibercept (stosowany od 2011 r.), bewacyzumab (off-label, wprowadzony w 2005) i ranibizumab (od 2006) są najskuteczniejszym sposobem leczenia neowaskularnej postaci AMD i stanowią pierwszą linię leczenia. Wykazano ich wyższą skuteczność w utrzymaniu ostrości wzroku w porównaniu z innymi terapiami. (<i>I+, dobra jakość, silne zalecenie</i>) • Według wytycznych wszystkie wymienione leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Nie ma zgodności co do idealnych odstępów między kolejnymi zabiegami z użyciem leków anti-VEGF. Istnieją trzy protokoły leczenia: iniekcje comiesięczne lub dwumiesięczne, treat-and-extend lub zindywidualizowany schemat dawkowania (PRN). • Pegaptanib – był pierwszym dostępnym lekiem anti-VEGF stosowanym w AMD (od 2004 r.), jest mniej skuteczny niż pozostałe ww. leki, obecnie rzadko stosowany w praktyce klinicznej. • Brolucizumab – nowo zarejestrowany lek w chwili publikowania wytycznych (w październiku 2019 przez FDA) w badaniach klinicznych III fazy wykazał skuteczność w odniesieniu do poprawy BCVA, redukcji grubości siatkówki w polu centralnym. • Implant ranibizumabu – zarejestrowany przez FDA w październiku 2021 r. – w badaniu III fazy wykazał skuteczność w poprawie VA równoważną comiesięcznym iniekcjom ranibizumabu i 3-krotnie wyższy wskaźnik występowania zapalenia gałki ocznej. • Wytyczne wspominają o 2 innych lekach – conbercept i abicipar – które czekają jeszcze na rejestrację przez FDA, ale w badaniach przedstawiały obiecujące wyniki. <p>Inne, rzadziej stosowane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDT z użyciem werteporfiny, jest rzadko wykorzystywana w leczeniu poddołkowej wysiękowej AMD. • fotokoagulacja laserowa, ze względu na małą skuteczność oraz pojawienie się nowszych metod leczenia, nie jest rekomendowanym postępowaniem w neowaskularnym AMD. <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie brak informacji nt. obecności anestezjologa, stosowanego znieczulenia, a także nie zidentyfikowano zapisów odnoszących się do miejsca wykonywania zabiegu.</p> <p><u>Uwagi: siłę zaleceń i jakość dowodów określono odpowiednio za pomocą skal SIGN i GRADE:</u> <i>I+, (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub RCT z niskim ryzykiem stroniczych wniosków)</i> <i>dobra jakość (dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego zaufania do szacowanych skutków), silne zalecenie (stosowane, gdy pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi lub odwrotnie niepożądane wyraźnie przeważają nad pożądanymi)</i></p> <p><u>Źródło:</u> https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-PPP</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)
<p>RCO 2021 The Royal College of Ophthalmologist</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (Age Related Macular Degeneration Services)</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u>-The Royal College of Ophthalmologists</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia:</u></p> <p>Pacjent z podejrzeniem neowaskularnej postaci AMD w ciągu 1 dnia roboczego musi zostać skierowany do specjalistycznej usługi (tj. usługi pod nadzorem lekarza specjalisty). Czas od podejrzenia do rozpoczęcia leczenia nie może być dłuższy niż 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie farmakologiczne w neowaskularnej postaci AMD (zaawansowanej, wysiękowej, aktywnej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia anty-VEGF – obecnie dostępnymi lekami anty-VEGF są ranibizumab, afibercept, brolicizumab (które są zarejestrowane w tym wskazaniu i zalecane przez NICE) oraz bewacyzumab (który jest stosowany off-label). <ul style="list-style-type: none"> ○ Obecnie badane są leki biopodobne do anty-VEGF, które będą tańsze od obecnych licencjonowanych inhibitorów. Dostępność licencjonowanego biopodobnego bewacyzumabu, jeśli osiągnie podobną skuteczność kliniczną, rozwiąże problem związany ze stosowaniem bewacyzumabu poza wskazaniami. ○ Ranibizumab był pierwszym zarejestrowanym lekiem anty-VEGF (2008). Początkowo zalecanym schematem leczenia było podejście PRN (pro-re-nata), tj. 3 iniekcje jako dawka nasycająca i comiesięczne badanie ostrości wzroku i cech anatomicznych w OCT. Stanowiło to znaczne wyzwanie w zakresie wydajności, któremu większość jednostek okulistycznych nie była w stanie sprostać. ○ Po zatwierdzeniu afiberceptu przez NICE w 2013 roku, wiele podmiotów przyjęło stały harmonogram leczenia, tj. co dwumiesięczne leczenie w pierwszym roku po trzech dawkach nasycających, co zmniejszało potrzebę comiesięcznych wizyt kontrolnych. ○ Obecnie jako preferowane podejście przyjmuje się schemat: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Faza nasycająca obejmująca 3 iniekcje jest niezależnie od zastosowanego anty-VEGF. ▪ 2. Leczenie „treat and extend”. W przypadku ranibizumabu zaleca się wydłużanie odstępów między dawkami co 2 tygodnie, gdy plamka jest stabilna, w przypadku afiberceptu zaleca się, aby minimalny odstęp między kolejnymi dawkami w 1 roku leczenia wynosił 8 tygodni (po 3 dawkach nasycających), a następnie można kontynuować w odstępach 2- lub 4- do maksymalnie 16-tygodniowych. W przypadku bewacyzumabu wymaganych jest więcej iniekcji w porównaniu z ranibizumabem, co zwiększa obciążenie związane z leczeniem pojedynczego pacjenta dla zabiegów doszkliskowych jako całości. W czasie przygotowywania wytycznych wprowadzono na rynek brytyjski brolicizumab (zatwierdzony przez NICE 3 lutego 2021), który wymaga jeszcze dalszych obserwacji w zakresie optymalizacji dawkowania. ▪ choroba stabilna jest definiowana klinicznie jako 2–3 wizyty przy maksymalnie przedłużonym dawkowaniu odpowiednim dla stosowanego leku (12 lub 16 tygodni) z suchą siatkówką i stabilną VA ▪ zgodnie z wytycznymi NICE, na które powołują się autorzy, leczenie należy przerwać w przypadku spełnienia kryteriów zaawansowanej nieaktywnej postaci wysiękowego AMD lub gdy nie ma perspektyw na poprawę wzroku w wyn ku dalszego leczenia. ▪ W przypadku reaktywacji choroby ponowne leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe zgodnie z protokołem leczenia pro re nata lub „treat and extend”, albo wznowić leczenie dawką nasycającą i kontynuować aż do spełnienia kryteriów stabilności. • terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny jest opcją leczenia pacjentów z poliploidalną waskulopatią naczyniówkową (PCV), którzy nie odpowiadają na leczenie anty-VEGF. • środki niefarmakologiczne – nie ma dowodów na to, że jakakolwiek forma fotobiomodulacji przy użyciu dowolnej długości fali jest skuteczna w którymkolwiek stadium AMD. Nie ma również dowodów na korzyści ze stosowania lasera w przypadku zanikania druz lub leczenia poddołkowej neowaskularyzacji naczyniówki. Do chwili obecnej istnieją ograniczone dowody na rolę radioterapii w leczeniu neowaskularnego AMD. Brak jest jeszcze wyników badania STAR oceniającego rolę radioterapii stereotaktycznej w zmniejszaniu liczby wstrzyknięć pro re nata ran bizumabu wymaganych w ciągu pierwszych 24 miesięcy. <p><u>Zalecenia dotyczące organizacji oraz możliwych komplikacji po zabiegu iniekcji doszkliskowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ośrodkach, w których zabieg iniekcji wykonywany jest przez pracownika ochrony zdrowia oddelegowanego przez wyznaczonego konsultanta okulistycznego lub lekarza specjalistę, musi być zapewniony dostęp do porady okulisty podczas wykonywania iniekcji, a w związku z mogącymi wystąpić komplikacjami, na miejscu musi być obecny odpowiednio przeszkolony klinicysta. • Możliwe groźne działania niepożądane: zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćma, jaskra, niedrożność tętnicy środkowej siatkówki. <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zabieg iniekcji doszkliskowej może być wykonywany przez pracownika ochrony zdrowia niebędącego lekarzem, jednak podczas zabiegu musi być zapewniony dostęp do specjalistycznej porady okulistycznej, a na miejscu musi być obecny przeszkolony klinicysta.</p> <p><u>Uwagi:</u> W dokumencie nie określano siły poszczególnych zaleceń.</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/AMD-Commissioning-Guidance-Full-June-2021.pdf</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanej z wiekiem (AMD)
<p>SCOP 2021 Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich</p> <p>Polska</p> <p>Wytyczne dot. iniekcji doszkliskowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd niesystematyczny literatury oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia:</u></p> <p>Iniekcje doszkliskowe są jedną z najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych w okulistyce. Umożliwiają leczenie schorzeń, które wcześniej prowadziły do utraty widzenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru wysiękowej postaci AMD są iniekcje doszkliskowe leków z grupy anti-VEGF. Obecnie w Polsce dostępne są cztery leki z grupy anti-VEGF. Trzy zarejestrowane do wskazań okulistyckich to: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea), brlucizumab (Beovu) oraz stosowany <i>off-label</i> bewacyzumab (Avastin). Dawkowanie preparatów anti-VEGF oparte jest na zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego. • W niektórych, rzadkich przypadkach stosuje się terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny (Visudyne) lub leczenie laserem. • Program Lekowy do leczenia wysiękowej postaci AMD jest przeznaczony do leczenia grupy pacjentów spełniających określone kryteria zawarte w opisie programu. Pozostali chorzy mogą wymagać leczenia iniekcjami poza Programem • Bardzo istotne jest wczesne wykrycie choroby i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, najlepiej w ciągu 7–10 dni od rozpoznania. Ważne, by leczenie zapewnić jak największej liczbie pacjentów, którzy wymagają iniekcji anti-VEGF. <p><u>Warunki wykonywania iniekcji do ciała szklistego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje muszą być przeprowadzane przez wykwalfikowanego lekarza okulistę lub lekarza w trakcie specjalizacji po uzyskaniu pisemnej zgody kierownika specjalizacji. Zaleca się intensywną edukację lekarzy w trakcie specjalizacji w tym zakresie. • W przypadku konieczności leczenia obu oczu istnieje możliwość iniekcji do obojga oczu na jednej wizycie (ale każde oko leczone „osobno”, tj. 2 odrębne zestawy). Jeśli lekarz prowadzący nie zdecyduje się na takie rozwiązanie, to preferowane jest leczenie oka lepiej rokującego w pierwszej kolejności. • Iniekcje wykonuje się w warunkach pełnej aseptyki. Podczas wykonywania iniekcji doszkliskowych obowiązują: chirurgiczne mycie rąk, jednorazowe sterylne rękawiczki, fartuch oraz maska chirurgiczna. • Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym. Najczęściej stosowanym środkiem jest roztwór proksymetakainy (Alcaine) w kroplach, który należy aplikować do worka spojówkowego ki kukrotnie, rozpoczynając około 15 min przed zabiegiem. • Do odkażenia pola operacyjnego najczęściej stosuje się roztwór powidonu jodowanego (na skórę roztwór 10-procentowego, do worka spojówkowego roztworu 5-procentowego; w obu przypadkach preparat należy pozostawić na 60 s na odkażanej powierzchni). • Oko po iniekcji można pozostawić bez opatrunku lub zabezpieczyć osłonką na czas transportu pacjenta. • Dawka nasycająca: 1 wstrzyknięcie na miesiąc przez 3 kolejne miesiące; następnie można zwiększać okres pomiędzy iniekcjami. • Miesiąc po zabiegu (lub wcześniej w uzasadnionych przypadkach) zalecana jest kontrola okulistycka. Pacjent powinien zostać poinformowany, że w przypadku pogorszenia widzenia, pojawieniu się mętów, światłowstrętu, silnego bólu, dużego zaczerwienienia powinien się niezwłocznie zgłosić na badanie okulistyckie. • W przypadku wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej stosuje się intensywne leczenie obejmujące podawanie antybiotyków do komory ciała szklistego i/lub witrektomię w zależności od stanu klinicznego. <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zabieg iniekcji doszkliskowej wykonywany jest w znieczuleniu miejscowym przez lekarza okulistę lub lekarza w trakcie specjalizacji za zgodą kierownika specjalizacji. Nie wskazano miejsca wykonania zabiegu (sala operacyjna, czy gabinet zabiegowy), podkreślono natomiast potrzebę zachowania pełnej aseptyki.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://scop.org.pl/wp-content/uploads/2021/06/WytyczneSCOP_AMD.pdf</p>
<p>PTO 2020 Polskie Towarzystwo Okulistyczne</p> <p>Polska</p> <p>Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanej z wiekiem</p> <p><u>Metodyka:</u> aktualizacja wytycznych z 2014 roku</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące metod leczenia wysiękowej postaci AMD:</u></p> <p>1) Terapia anti-VEGF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polega na doszkliskowym podawaniu leków hamujących neowaskularyzację podsiatkówkową (CNV). Jest uważana obecnie za złoty standard w leczeniu wysiękowej postaci AMD i traktowana jako leczenie z wyboru w tym schorzeniu. • Obecnie stosowane preparaty anti-VEGF: <ul style="list-style-type: none"> o ranibizumab (Lucentis) – stosowany w Polsce od 2007 r.; o aflibercept (Eylea) – stosowany w Polsce od 2013 r.; o brlucizumab (Beovu) – stosowany w Polsce od 2020 r.; o bewacyzumab (Avastin) – terapia poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”). • W przypadku wskazań do leczenia obojga oczu, odstęp pomiędzy iniekcjami powinien wynosić ≥ 1 tydzień; preferowane jest rozpoczęcie leczenia od oka lepiej rokującego; • Schemat leczenia:

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związaneego z wiekiem (AMD)
<p>opracowana przez ekspertów w oparciu o przegląd niesystematyczny literatury oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Faza wstępna (dotyczy wszystkich preparatów anti-VEGF) – 3 comiesięczne iniekcje w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie; ○ Kontynuacja leczenia i monitorowanie pacjenta po pierwszych trzech iniekcjach – leczenie podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab: wg schematu PRN (Pro Re Nata), a u części pacjentów możliwe wg schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj”), ▪ aflibercept: wg schematu „treat-and-extend”, od drugiego roku terapii - schemat PRN lub kontynuacja „treat-and-extend”, ▪ brolicizumab – co 12 tygodni (3 miesiące) u pacjentów bez aktywności choroby, co 8 tygodni (2 miesiące) u pacjentów z aktywnością choroby, • Zaprzeszczenie leczenia – jeżeli po pięciu comiesięcznych iniekcjach nie obserwuje się poprawy należy rozważyć odstąpienie od leczenia lub zmianę preparatu. • Warunki przerwania terapii: <ol style="list-style-type: none"> 1) brak zgody chorego na dalsze leczenie. 2) brak odpowiedzi na leczenie definiowany jako brak poprawy BCVA i/lub utrzymywania się cech aktywności choroby pomimo podawania trzech kolejnych iniekcji. Opcjonalnie można zmienić lek. 3) ciężkie działanie niepożądane, związane z podaniem leku. • Zakończenie leczenia – brak aktywności choroby w okresie co najmniej 6 miesięcy od ostatniego podania leku i kontynuacja okresowych kontroli. <p>2) Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem werteoporfiny (Visudyne) – dostępność PDT jest obecnie ograniczona z powodu zaniechania jej stosowania w wielu ośrodkach, gdyż leczenie anti-VEGF ma znacznie szersze zastosowanie</p> <p>3) Fotokoagulacja laserowa – nie jest uzasadniona dla większości przypadków AMD ze względu na znacznie niższą skuteczność w porównaniu do leczenia preparatami anti-VEGF. Fotokoagulacja laserowa może być nadal rozważana w pojedynczych przypadkach dla małych błon CNV oddalonych od dołka</p> <p>4) Radioterapia i zabiegi chirurgiczne – niezalecane i niestosowana w codziennej praktyce klinicznej ze względu na ograniczone wskazania i skuteczność</p> <p><u>Zalecenia dotyczące procedury iniekcji doszkliskowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabieg powinien być przeprowadzony przez lekarza okulistę, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego. • Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie miejscowe (krople znieczulające aplikowane do worka spojówkowego). • Zabieg należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych (stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotyku w kroplach przed lub po zabiegu ze względu na możliwość rozwoju antybiotykooporności szczepów saprofitycznych stwierdzanych w worku spojówkowym u człowieka. • Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk, użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiekowej. • Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do centralnej części komory ciała szklistego w odległości ok. 3,5 – 4,0 mm za rąbką rogówki. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki. • Po wykonaniu iniekcji doszkliskowej należy skontrolować stan perfuzji naczyń na tarczy n. II oraz wartość ciśnienia śródgałkowego. • Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie). <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie nie zawarto informacji, gdzie odbywa się zabieg iniekcji doszkliskowej (sala operacyjna czy gabinet zabiegowy). Brak również informacji nt. koniecznej obecności anestezjologa.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://pto.com.pl/storage/guidelines/50/386774b9c20dd40518ccad5f508bd0854.pdf</p>
<p>NICE 2018 National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dot. leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia:</u></p> <p>Najczęstszą procedurą podstawową stosowaną w szpitalu u osób z pierwotnym rozpoznaniem zwyrodnienia plamki żółtej jest iniekcja doszkliskowa.</p> <p>W przypadku osób z podejrzeniem zaawansowanego stadium AMD (mokre, aktywne) należy pilnie skierować je na badania specjalistyczne niezależnie od tego, czy zgłaszają one jakiegokolwiek zaburzenia widzenia. Skierowanie powinno być wystawione w ciągu 1 dnia roboczego, ale nie jest wymagane skierowanie w trybie pilnym (2 – <i>should</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po potwierdzeniu zaawansowanego AMD (mokrego, aktywnego) należy jak najszybciej zaproponować leczenie (w ciągu 14 dni od skierowania do specjalisty) (2 – <i>offer</i>);

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związaneego z wiekiem (AMD)
<p>związanego z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>)</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p>Konflikty interesów poszczególnych autorów wykazano w odrębnym dokumencie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dla oczu z ostrością wzroku w zakresie od 6/12 do 6/96 powinno się zaproponować leczenie inhibitorami VEGF (2 – offer); • w badaniach uwzględnionych przez komitet wytycznych nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy różnymi metodami leczenia anty-VEGF; • w przypadku oczu z ostrością wzroku 6/96 lub gorszą można rozważyć leczenie anty-VEGF tylko wtedy, gdy spodziewana jest korzyść dla ogólnego funkcjonowania wzroku danej osoby (na przykład, gdy chore oko jest okiem lepiej widzącym) (3 – consider); • leczenie anty-VEGF przy ostrości wzroku lepszej niż 6/12 jest skuteczne klinicznie i może być opłacalne w zależności od stosowanego schematu. <p>Iniekcje wewnątrzgałkowe wykonywane są przez odpowiednio przeszkolonych pracowników służby zdrowia, np. lekarzy specjalistów – okulistów; pielęgniarki, optometrystów i techników z doświadczeniem w wykonywaniu iniekcji wewnątrzgałkowych. Jeżeli iniekcję wykonuje osoba nieposiadająca kwalifikacji medycznych, należy zabezpieczyć się na wypadek wystąpienia powłok okulistycznych lub medycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ranibizumab i aflibercept, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, są zalecane jako opcja leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związaneego z wiekiem, jeżeli: • w oku, które ma być leczone, zachodzą wszystkie poniższe okoliczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ najlepsza skorygowana ostrość wzroku wynosi od 6/12 do 6/96, ○ nie występuje trwałe uszkodzenie strukturalne dołka środkowego, ○ obszar zmiany ≤ 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego. • istnieją dowody na niedawny przypuszczalny postęp choroby (wzrost naczyń krwionośnych, wykazany w angiografii fluoresceinowej, lub niedawne zmiany ostrości wzroku) oraz • producent zapewnia dostęp do nich z rabatem uzgodnionym w programie dostępu pacjentów • pacjenci otrzymujący obecnie ranibizumab lub aflibercept w postaci roztworu do wstrzykiwań, których choroba nie spełnia powyższych kryteriów, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu, gdy wraz z lekarzem uznają, że należy je przerwać. • pegaptanib* nie jest zalecany w leczeniu mokrej postaci zwyrodnienia plamki związaneego z wiekiem. <p><u>Pozostałe terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PDT nie jest zalecana w leczeniu zaawansowanego stadium AMD oraz jako terapia uzupełniająca do leczenia pierwszej linii inhibitorami VEGF (2 – do not offer). Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania PDT jako leczenie uzupełniające do anty-VEGF w drugiej linii leczenia pacjentów z wysiękową AMD (w ramach RCT). • Nie jest zalecane doszkliskowe podawanie steroidów jako terapia uzupełniająca do anty-VEGF (2 – do not offer). <p><u>Zmiana i przerwanie leczenia wysiękowej postaci AMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć zmianę leczenia anty-VEGF, jeśli istnieją praktyczne powody (np. można podać inny lek w preferowanym przez pacjenta schemacie dawkowania), ale może się to wiązać z mniejszą skutecznością terapii (3 – consider) • Gdy choroba jest stabilna można rozważyć obserwację, bez leczenia anty-VEGF (3 – consider) • Można zakończyć leczenie anty-VEGF, gdy pomimo terapii rozwija się ciężka, postępująca utrata wzroku (3 – consider) • Leczenie przerywa się, gdy rozwija się nieaktywna postać wysiękowego AMD bez perspektyw na poprawę funkcjonalną • Wszystkie decyzje podejmuje się w uzgodnieniu z pacjentem <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zabieg iniekcji doszkliskowej wykonywany jest w ramach szpitalnej opieki okulistycznej przez okulistę lub przeszkolone pielęgniarki, optometrystów, techników. Brak informacji nt. obecności anestezjologa.</p> <p><u>Uwagi:</u> Wnioskowanie oparto na systemie GRADE lub GRADE-CERQual, a w przypadku ich braku na stwierdzeniach bazujących na dowodach.</p> <p>W NICE istnieją trzy poziomy pewności: (1) zalecenia dotyczące interwencji, które należy (lub nie wolno) stosować; (2) zalecenia dotyczące interwencji, które powinny (lub nie powinny) być stosowane; (3) zalecenia dotyczące interwencji, których zastosowanie można rozważyć. Wytyczne NICE zawierają standardową sekcję o tym, jak dobór odpowiedniego sformułowania odzwierciedla siłę zaleceń (rozdział 9.3.3)</p> <p><u>Objaśnienia:</u></p> <p>* - Produkt leczniczy zawierający substancję czynną pegaptanib nie posiada obecnie ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium UE (link)</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853</p>

Tabela 8. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia retinopatii cukrzycowej i cukrzycowego obrzęku plamki.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w retinopatii cukrzycowej (DR) i cukrzycowym obrzęku plamki (DME)
<p>ADA 2022 American Diabetes Association</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Standardy opieki medycznej w cukrzycy (Standards of Medical Care in Diabetes)</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Retinopatia cukrzycowa – metody leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Panretinalna fotokoagulacja laserowa jest wskazana do zmniejszenia ryzyka utraty wzroku u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z PDR i w niektórych przypadkach ciężkiej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. (A) • Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF są uzasadnioną alternatywą dla panretinalnej laserowej fotokoagulacji u niektórych pacjentów z PDR, a także zmniejszają ryzyko utraty wzroku u tych pacjentów. (A) <p><u>Cukrzycowy obrzęk plamki – metody leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF są wskazane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku większości oczu z DME, który obejmuje dołek środkowy i upośledza ostrość widzenia (A) • Fotokoagulacja ogniskowa plamki/typu grid i doszkliskowe wstrzyknięcia kortykosteroidów są uzasadnionymi metodami leczenia cukrzycowego obrzęku plamki utrzymującego się pomimo wcześniejszej terapii anti-VEGF lub w przypadku niekwalifikowania się do leczenia pierwszego rzutu (np. z powodu ciąży). (A) <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie nie wskazano miejsca wykonywania iniekcji doszkliskowych, stosowanego znieczulenia, ani osób uprawnionych do wykonania zabiegu.</p> <p><u>Uwagi:</u> A – Zalecenia z dowodami na poziomie A opierają się na dużych, dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych lub poprawnie wykonanych metaanalizach.</p> <p><u>Źródło:</u> https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S1/138921/Introduction-Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes</p>
<p>PTD 2021 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</p> <p>Polska</p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspertów, określano poziom jakości dowodów zgodnie z systemem klasyfikacji ADA – American Diabetes Association</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doszkliskowe iniekcje leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (anti-VEGF, ang. anti-vascular endo-thelial growth factor) u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie. (A) • Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną. (A) <p><u>Metody leczenia w podziale na stany kliniczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia proliferacyjna – zabieg laserowy w trybie pilnym lub rozważenie innych operacji okulistycznych (np. witrektomii) • Cukrzycowy obrzęk plamki – <ul style="list-style-type: none"> ○ w postaci pozadołkowej – zabieg laserowy, ○ z zajęciem dołka – wskazane jest zastosowanie iniekcji doszkliskowych preparatów przeciwciał anti-VEGF, które mogą być uzupełnione zabiegiem laserowym. • W cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF: afliberceptu, ran bizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa. • Terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiednio wcześniej wykonana terapia laserowa siatkówki hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej; ○ rodzaje terapii laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> ▪ podprogowa (głównie mikropulsowa) – bez koagulacji tkanki, stosowana w obrzęku plamki bez jej znaczącego pogrubienia i bez pogorszenia ostrości wzroku, ▪ ogniskowa – zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka, ▪ typu grid – w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne, ▪ panfotokoagulacja – zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. • Doszkliskowe lub okologalkowe wstrzyknięcia steroidów mających działanie antyangiogenne i przeciwobrzękowe, np. triamcynolon, deksametazon lub octan fluocinolonu, w postaci o przedłużonym uwalnianiu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt • Witrektomia – wskazania: <ul style="list-style-type: none"> ○ krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia; ○ trakcje szkliskowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku plamki; ○ zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w retinopatii cukrzycowej (DR) i cukrzycowym obrzęku plamki (DME)
	<p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie brak informacji nt. obecności anestezjologa, stosowanego znieczulenia, a także nie zidentyfikowano zapisów odnoszących się miejsca wykonywania zabiegu iniekcji doszkliskowych.</p> <p><u>Uwagi:</u> A – zalecenia z dowodami na poziomie A opierają się na dużych, dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych lub dobrze wykonanych metaanalizach.</p> <p><u>Źródło:</u> https://journals.viamedica.pl/diabetologia_praktyczna/article/download/76338/55783</p>
<p>KLRwP i PTD 2019 Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</p> <p>Polska</p> <p>Zasady postępowania w cukrzycy – zalecenia dla lekarzy POZ</p> <p><u>Metodyka:</u> skrót i adaptacja zaleceń PTD 2019 dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Metody leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie. [A] • Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną. [A] <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie brak informacji nt. obecności anestezjologa, stosowanego znieczulenia, a także nie zidentyfikowano zapisów odnoszących się do miejsca wykonywania zabiegu iniekcji doszkliskowych.</p> <p><u>Uwagi:</u> A – zalecenia klasy A opierają się na dowodach z właściwie przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym z wieloośrodkowych badań klinicznych oraz metaanaliz.</p> <p><u>Źródło:</u> https://klrwp.pl/pobierz-plik/429</p>
<p>ICO 2017</p> <p>International Council of Ophthalmology</p> <p>Wytyczne okulistyczne dot. chorych na cukrzycę (Guidelines for Diabetic Eye Care)</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>1) Leczenie PDR (proliferacyjna retinopatia cukrzycowa) – metody:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • za pomocą fotokoagulacji panretinalnej (PRP). • Istnieje coraz więcej dowodów z badań klinicznych wskazujących na to, że iniekcje anti-VEGF (ran bizumab) są bezpieczną i skuteczną metodą leczenia PDR przez co najmniej 2 lata oraz że inne doszkliskowe anti-VEGF (tj. aflibercept i bewacyzumab) są również wysoce skuteczne w leczeniu neowaskularyzacji siatkówki. <p><u>2) Leczenie DME – metody:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • postać pozadołkowa – obserwacja lub zabieg laserowy • z zajęciem dołka (przy VA \geq 6/9 lub 20/30) – 3 opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obserwacja, leczenie anti-VEGF przy pogorszeniu DME ○ Iniekcje anti-VEGF ○ Fotokoagulacja laserowa połączona z leczeniem anti-VEGF • z zajęciem dołka (VA < 6/9 lub 20/30) – doszkliskowe leczenie anti-VEGF (ranibizumab, bewacyzumab lub aflibercept): <ul style="list-style-type: none"> ○ Można stosować comiesięczne iniekcje, po których następuje przerwa w leczeniu i ponowne rozpoczęcie w oparciu o stabilność widzenia i OCT. Pacjentów należy monitorować co ok. 1 miesiąc za pomocą badania OCT. ○ Zazwyczaj w pierwszym roku leczenia podaje się 8–10 iniekcji, w drugim 2–3, w trzecim 1–2, a w czwartym i piątym 0 lub 1. ○ Jeśli obrzęk utrzymuje się pomimo terapii anti-VEGF należy rozważyć leczenie laserowe po 24 tygodniach. ○ Można zastosować doszkliskowo triamcynolon zwłaszcza w przypadku pseudofakii. • DME związany z PDR – monoterapia doszkliskowymi anti-VEGF z ponowną oceną potrzeby PRP lub kontynuacja anti-VEGF do czasu ustąpienia DME • Trakcja witreomacularna lub błona nadsiatkówkowa w OCT – wskazanie do witektonii pars plana. <p><u>3) Zalecenia dot. wykonywania iniekcji doszkliskowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe mogą być wykonywane w warunkach gabinetu zabiegowego lub w sali operacyjnej • Iniekcje do obu oczu należy traktować jak osobne procedury (oddzielne przygotowanie miejsca, osobne strzykawki, igły, inna partia leku itp.), • Należy używać rękawiczek sterylnych lub niesterylnych, • Należy ograniczyć rozmowy i/lub stosować maseczkę chirurgiczną podczas przygotowań i w czasie procedury

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w retinopatii cukrzycowej (DR) i cukrzycowym obrzęku plamki (DME)
	<ul style="list-style-type: none"> • Na powierzchnię oka i na powiekę stosuje się 5–10% roztwór jodopowidonu (jako ostatnia substancja przed iniekcją). Można również zastosować na brzegi powiek i rzęsy. Od tego czasu do zakończenia zabiegu brzegi powiek i rzęsy nie powinny się stykać z miejscem wstrzyknięcia. • Aby zminimalizować dyskomfort pacjenta, należy zastosować miejscowe środki znieczulające. Jeśli stosuje się dodatkowe znieczulenie, bezpośrednio przed wstrzyknięciem należy ponownie zastosować jodopowidon w miejscu planowanego wstrzyknięcia (najczęściej stosuje się 5%). <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zabieg wykonywany jest w gabinecie lub w warunkach sali operacyjnej z zastosowaniem miejscowego znieczulenia. Nie odnaleziono informacji o obecności anestezjologa.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych dla poszczególnych zaleceń nie określono siły ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.researchgate.net/publication/310612920_ICO_Guidelines_For_Diabetic_Eye_Care_2017</p>
<p>RCO 2013 The Royal College of Ophthalmologists</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dot. retinopatii cukrzycowej (Diabetic Retinopathy Guidelines) – aktualizacja wytycznych z 2012 r.</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki, systematyczny przegląd literatury</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Niezbędne jest szczegółowe omówienie i wyjaśnienie pacjentom z retinopatią cukrzycową potencjalnych zabiegów z zastosowaniem iniekcji wewnątrzgałkowych z podkreśleniem konieczności ich powtarzania i regularnego zgłaszania się na kolejne zabiegi, by utrzymać korzyści z terapii (poziom A)</p> <p><u>Leczenie DME</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fotokoagulacja laserowa ogniskowa/typu grid była do niedawna podstawą leczenia i punktem odniesienia, według którego oceniano wszystkie metody leczenia DMO. Zmniejsza ryzyko utraty wzroku i działa w długim okresie, ale jest mniej skuteczna od nowszych metod. • Obecne metody leczenia z zastosowaniem doszkliskowych preparatów anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bewacyzumab, aflibercept, inhibitory kinazy proteiny C), z natychmiastową lub opóźnioną ogniskową fotokoagulacją laserową są najskuteczniejsze w zachowywaniu i przywracaniu wzroku, gdy obecny jest centralny obrzęk plamki, a ostrość wzroku jest obniżona do 20/32 lub mniej (poziom 1). • Iniekcje anti-VEGF są uważane za nowy złoty standard leczenia oczu z obrzękiem plamki obejmującym centrum i pogorszeniem widzenia (poziom A). <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z obrzękiem zajmującym centrum plamki i pogorszeniem widzenia odnieśliby największe korzyści z leczenia anti-VEGF (ran bizumabem, zgodnie z pozwoleniem) z lub bez skojarzonego leczenia laserowego na początku). (poziom 1, poziom A) ○ Bewacyzumab podawany doszkliskowo był również stosowany w celu zmniejszenia obrzęku plamki. (poziom B) • Doszkliskowa monoterapia triamcynolonem bez konserwantów jest gorsza od leczenia laserem w 3-letniej obserwacji. (poziom 1) • Doszkliskowy wolny triamcynolon bez konserwantów w połączeniu z laserem jest gorszy niż ranibizumab z natychmiastowym lub odroczone laserem, z wyjątkiem pacjentów z pseudofakcją. (poziom 1) • Implant flucynolonu o powolnym uwalnianiu jest skuteczny w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DMO). (poziom 1) • preparaty steroidowe ze względu na zmniejszoną częstotliwość wymaganego leczenia, mogą być praktyczniejsze w porównaniu z inhibitorami VEGF. Przy stosowaniu doszkliskowych preparatów steroidowych należy jednak wziąć pod uwagę wysoki wskaźnik wzrostu IOP i zaćmy (szczególnie odpowiednie dla pacjentów z pseudofakcją). • Doszkliskowe leczenie sterydami (bez konserwantów) w połączeniu z pozabiegową terapią laserem argonowym można rozważyć szczególnie u pacjentów z pseudofakcją, ale pamiętając o ryzyku podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (poziom B). • Jeśli w badaniu OCT widoczne są objawy trakcji szkliskowo-plamkowej, można rozważyć wykonanie witrektomii z lub bez dodatkowego leczenia anti-VEGF/steroidami (poziom 2, poziom B). • W przypadku pacjentów, którzy nie reagowali na inne leczenie, można rozważyć doszkliskowy implant flucynolonu, ale z uwzględnieniem profilu działań niepożądanych (poziom B). • Pacjenci ze słabą ostrością wzroku (poniżej 24 liter-6/90) mogą być obserwowani zwłaszcza w przypadku długotrwałego obrzęku plamki i znacznego niedokrwienia plamki. (poziom B) • Alternatywnie można rozważyć doszkliskowe preparaty anti-VEGF lub doszkliskowe preparaty steroidowe po pełnej konsultacji i świadomej zgodzie pacjenta, jeśli okulista uważa, że interwencja może przynieść pewne korzyści. (poziom C) <p><u>Proponowany protokół leczenia anti-VEGF:</u></p> <p>W dokumencie zwrócono uwagę, że trwają badania oceniające różne schematy leczenia, które pomogą udoskonalić ścieżki opieki klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Początkowa faza nasycenia polegająca na comiesięcznych iniekcjach przez 4–6 miesięcy, a następnie faza PRN (pro re nata), w zależności od aktywności choroby, z kontynuacją leczenia do momentu wyschnięcia wysięku lub do braku dalszej poprawy.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w retinopatii cukrzycowej (DR) i cukrzycowym obrzęku plamki (DME)
	<p><u>Zalecenia dot. wykonywania iniekcji doszkliskowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby iniekcje były wykonywane przez wykwalfikowanych okulistów, którzy znają i potrafią leczyć rzadkie, ale poważne powikłania, które mogą wystąpić po takich wstrzyknięciach, w tym potrafią wykonać paracentezę przedniej komory (uwolnienie cieczy wodnistej z komory przedniej), która może być konieczna w nagłych przypadkach, jeśli po iniekcji wzrosło ciśnienie wewnątrzgałkowe i dojdzie do zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki. (Poziom A) • W praktyce oznacza to, że iniekcje muszą być wykonywane przez doświadczonych okulistów. Pomimo toczących się dyskusji na temat wykorzystania personelu niemedycznego do wykonywania iniekcji, wytyczne RCOphth zalecają, aby wstrzyknięcia wewnątrzgałkowe były wykonywane przez okulistów. Wobec braku solidnych dowodów iniekcje do ciała szklistego wykonywane przez personel niemedyczny powinny być ograniczone do badań. (Poziom B) • Pomieszczenie do iniekcji. Niezbędne jest wykonywanie iniekcji do ciała szklistego w „pomieszczeniu czystym” (clean room) lub w sali operacyjnej. Bardziej opłacalne i wygodne byłoby jednak korzystanie z wydzielonego pomieszczenia w poradni przyszpitalnej. W poradniach przyszpitalnych, w których obecnie takie pomieszczenia nie istnieją, należy stworzyć specjalne „pomieszczenia czyste” do wykonywania iniekcji doszkliskowych. Pomieszczenie takie powinno być oddzielone od gabinetu lekarskiego. Specyfikację pomieszczenia czystego opisano szczegółowo w wytycznych RCOphth IVT Procedure Guidelines. Pomieszczenie musi być odpowiednio wyposażone i zatwierdzone przez szpitalne zespoły ds. m krobiologii oraz BHP. Szczegóły specyfikacji należy omówić z lokalnym przedstawicielem ds. BHP. Odpowiednie jest każde pomieszczenie, w którym przeprowadza się drobne operacje, pod warunkiem, że wykluczone są przypadki zakaźne. <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zabieg wykonywany jest w trybie ambulatoryjnym (poradnia przyszpitalna) lub na sali operacyjnej, zaleca się by był to doświadczony lekarz okulista. Brak informacji nt. dostępności anestezjologa.</p> <p><u>Uwagi:</u> Przedstawiono system rekomendacji bazujący na ocenie stopnia jakości dowodów: <i>Poziom jakości dowodów: poziom 1 – oparte na wynikach RCT o określonej mocy testu; poziom 2 – oparte na wynikach studiów przypadku, serii przypadków lub innej nierandomizowanej prospektywnej lub retrospektywnej analizie danych pacjentów; poziom 3 – oparte na opinii eksperta, konsensusie eksperckim lub aktualnie uznanych kryteriach standardowej opieki w przypadkach, gdy nie było formalnej analizy serii przypadków.</i> <i>Siła zaleceń: poziom 1 – siła dowodów została powszechnie uznana; poziom 2 – prawdopodobieństwo korzyści dla pacjenta przewyższa ryzyko; poziom 3 – istnieje różnica zdań co do prawdopodobnych korzyści dla pacjenta, a decyzja o leczeniu byłaby podejmowana po rozmowie z pacjentem</i></p> <p><u>Źródło:</u> https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf</p>

Tabela 9. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia niedrożności naczyń żylnych siatkówki w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO)
<p>RCO 2022a The Royal College of Ophthalmologists</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dot. okluzji żyły siatkówki (RVO)</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki. Jako źródła odniesienia wykorzystano również wytyczne RCO i oceny pojedynczych technologii NICE.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>1. Postępowanie okulistyczne w CRVO</p> <p><u>Metody leczenia obrzęku plamki związanego z CRVO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe leków z grupy anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab) • Iniekcje doszkliskowe implantu deksametazonu, • Fotokoagulacja panretinalna, laseroterapia typu gird. <p>Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka ranibizumabu u dorosłych wynosi 0,5 mg/0,05 ml i podawana jest w jednej iniekcji do ciała szklistego. Odstęp między dwoma wstrzyknięciami wynosi co najmniej 4 tygodnie. Leczenie rozpoczyna się od comiesięcznych wstrzyknięć, aż do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku oznak aktywności choroby (może być potrzebne 3 lub więcej iniekcji). Dawka afliberceptu wynosi 2 mg/0,05 ml a odstęp między 2 dawkami wynosi co najmniej 4 tygodnie. Dawkowanie afliberceptu w RVO jest analogiczne jak dla ranibizumabu. • Ranibizumab i aflibercept są lekami z grupy anti-VEGF rekomendowanymi przez NICE w leczeniu obrzęku plamki w następstwie CRVO. W przypadku tego schorzenia zalecane jest również stosowanie implantu z deksametazonem. • O rodzaju terapii decyduje lekarz wraz z pacjentem, po uwzględnieniu częstotliwości leczenia, ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i powstania zaćmy. • Zaleca się rozpoczęcie leczenia, zgodnie z dawkowaniem, czyli comiesięczną iniekcją leku z grupy anti-VEGF, aż do uzyskania stabilnej ostrości widzenia. Jedna trzecia pacjentów wymaga jedynie 3 wstrzyknięć anti-VEGF, a u jednej trzeciej pacjentów ostrość wzroku stabilizuje się dopiero po 6

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO)
	<p>iniekcjach. W schemacie PRN (pro re nata) zaleca się monitorowanie tych pacjentów w odstępach 4–8 tygodniowych i podawanie iniekcji w zależności od potrzeby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celem osiągnięcia najlepszych wyników terapeutycznych konieczne jest, aby pacjenci rozpoczynali leczenie natychmiast po ustaleniu diagnozy, chyba że lekarz prowadzący i/lub pacjent zdecydują o odroczeniu leczenia. • W przypadku pacjentów z obrzękiem plamki poniżej 6/96 należy dokładnie rozważyć dalszą terapię w tych oczach, w których nie nastąpiła poprawa pod względem ostrości wzroku wg skali Snellena lub grubości centralnego podpoła w optycznej tomografii koherencyjnej OCT po 3 wstrzyknięciach doszkliskowych w odstępach miesięcznych (w przypadku całkowitego braku odpowiedzi po 6 iniekcjach dalsze leczenie za pomocą iniekcji anti-VEGF nie jest zalecane). W celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia w tej grupie pacjentów po wstępnej terapii należy wziąć pod uwagę wiele czynników, takich jak stopień niedokrwienia plamki, uszkodzenie strukturalne w obrębie dołka i inne czynniki zakłócające. <p>Iniekcje doszkliskowe sterydów</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów leczonych doszkliskowo deksametazonem należy rozważyć monitorowanie leczenia z uwzględnieniem kontroli ciśnienia śródgałkowego. Należy mieć też na uwadze ryzyko rozwoju zaćmy. <p>Postępowanie w obrzęku plamki w niedokrwiennej CRVO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcji doszkliskowych anti-VEGF nie stosuje się w przypadku oczu z ostrością widzenia >10 DA i z brakiem perfuzji w biegunie tylnym oka. • W przypadku znacznego obrzęku plamki i ostrości widzenia nie większą niż 6/96 należy rozważyć leczenie lekami anti-VEGF. Jeśli obrzęk ustąpi bez poprawy ostrości wzroku zaleca się zaprzestanie leczenia po 3 wstrzyknięciach. • Zaleca się 1–2 miesięczną obserwację pod kątem neowaskularyzacji w pierwszym roku po zaprzestaniu leczenia anti-VEGF. <p>Postępowanie w neowaskularyzacji przedniego odcinka związanej z niedokrwinną CRVO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory anti-VEGF mogą być stosowane jako adiuwanty w fotokoagulacji panretinalnej. • Leczenie anti-VEGF należy rozpocząć przy pierwszych objawach pojawienia się nowych naczyń tęczówki lub kąta przesączania, następnie tego samego dnia (lub w ciągu 1–2 tygodni) należy wykonać fotokoagulację panretinalną (przed terapią anti-VEGF). <p>2. Postępowanie okulistyczne w BRVO</p> <p><u>Metody leczenia obrzęku plamki związanego z BRVO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcja doszkliskowa leków z grupy anti-VEGF • Iniekcja doszkliskowa implantu deksametazonu • Fotokoagulacja laserowa <p>O rodzaju terapii decyduje lekarz po uwzględnieniu częstotliwości leczenia, ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i wystąpienia zaćmy.</p> <p>Fotokoagulację laserową, można wykonywać jedynie w oczach z obrzękiem plamki związanym z BRVO trwającym co najmniej 3 miesiące, ostrością wzroku 6/12 lub gorszą, przy braku znaczącego krwotoku w plamce i z angiogramem fluoresceinowym wykazującym perfuzję naczyń włosowatych przy braku krwi w dołku. W praktyce klinicznej kwalifikuje się do ww. leczenia.</p> <p>3. Postępowanie w neowaskularyzacji związanej z BRVO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neowaskularyzacja tarczy nerwu wzrokowego lub siatkówki jest wskazaniem do fotokoagulacji niedokrwionego obszaru siatkówki (fotokoagulacja sektorowa). • Wszyscy pacjenci z podejrzeniem RVO powinni być kierowani przez optometrystę, lekarza pierwszego kontaktu lub innych pracowników służby zdrowia bezpośrednio do najbliższego Ośrodka Okulistycznego, który powinien zapewniać bezzwłoczny dostęp do leczenia. • Optometryści mogą być wykorzystywani do „przesiewowego” lub pierwszego badania pacjentów z podejrzeniem RVO. • Leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 1–2 tygodni od oceny pacjenta przez okulistę. • Wymagania dotyczą ośrodka: należy zapewnić odpowiednie zaplecze do wykonywania iniekcji wewnątrzgałkowych. <p><u>Komentarz analityczny:</u> W wytycznych brak danych dotyczących miejsca oraz warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych dla poszczególnych zaleceń nie określono siły ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO)
<p>AAO 2019 American Academy of Ophthalmology</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Niedrożność żył siatkówki. Preferowany wzorzec praktyki. (Retinal Vein Occlusion Preferred Pattern Practice)</p> <p><u>Metodyka:</u> Wytyczne opierają się na najlepszych dostępnych danych naukowych, zgodnie z interpretacją grupy ekspertów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amerykańska Akademia Okulistyki (bez wsparcia zewnętrznego). Autorzy i recenzenci wytycznych są wolontariuszami i nie otrzymują żadnej rekompensaty finansowej za swój wkład w tworzenie dokumentów.</p>	<p><u>Źródło:</u> https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf</p> <p>Niedrożność żył siatkówki (RVO) jest to częściowe lub całkowite zamknięcie światła naczynia krwionośnego siatkówki, którą w zależności od lokalizacji można podzielić na zakrzep centralnej żyły siatkówki (CRVO) oraz jej gałęzi (BRVO).</p> <p><u>1. Metody leczenia obrzęku plamki związanego z RVO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje doszkliskowe leków z grupy anti-VEGF (pierwsza linia leczenia): ranibizumab, afl bercept oraz bewacyzumab (stosowany poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego) (<i>I++ dobra jakość, silne zalecenie</i>) • Iniekcje doszkliskowe kortykosteroidów: m.in. triamcynolon, deksametazon. • Fotokoagulacja plamki. <p>Aktualna strategia leczenia BRVO obejmuje terapię następstw do jakich prowadzi, aniżeli leczenie samej niedrożności. Leki anti-VEGF są preferowaną terapią początkową w leczeniu obrzęku plamki związanego z BRVO ze względu na korzystny profil stosunku ryzyka do korzyści. W przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi należy rozważyć leczenie kortykosteroidami i/lub laseroterapię grid.</p> <p>Iniekcje kortykosteroidów (triamcynolon i deksametazon w postaci implantu) są skuteczne w leczeniu obrzęku plamki związanym z RVO, jednak uważane są za leki drugiego wyboru ze względu na znaczące działania niepożądane, takie jak jaskra wtórna i zaćma.</p> <p><u>2. Metody leczenia neowaskularyzacji tęczówki lub neowaskularyzacji siatkówki związanej z CRVO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fotokoagulacja panretinalna (PRP) (pierwsza linia leczenia) • Iniekcja doszkliskowa leków z grupy anti-VEGF (wspomagająco) <p>W diagnostykę i leczenie pacjenta z RVO powinien być zaangażowany zarówno lekarz okulista jak i lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Pacjenci oceniani pod kątem RVO powinni przejść dokładny wywiad lekarski, badanie okulistyczne i w razie potrzeby obrazowanie siatkówki. Internista może być zaangażowany w leczenie ogólnoustrojowych czynników ryzyka, w tym cukrzycy, nadciśnienia i hiperlipidemii. Wybór leczenia powinien być dobierany indywidualnie w uzgodnieniu z pacjentem, rodziną i lekarzem. Lekarz okulista wykonuje większość badań i wszelkie zabiegi chirurgiczne związane z RVO.</p> <p>Zazwyczaj przed wykonaniem iniekcji doszkliskowej zaleca się miejscowe stosowanie jodopowidonu, natomiast nie zaleca się rutynowego stosowania kropli do oczu z antybiotykiem.</p> <p><u>3. Działania niepożądane związane z iniekcją doszkliskową:</u></p> <p>Ciężkie działania niepożądane wstrzyknięć do ciała szklistego są rzadkie i obejmują: infekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćmę, odwarstwienie siatkówki i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Istnieje ryzyko wstąpienia ogólnoustrojowych działań nieporządných wynikających z iniekcją leków anti-VEGF jednak metaanaliza wykazała brak dowodów na nasilenie tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z leczeniem ww. grupą leków.</p> <p>W przypadku doszkliskowego stosowania kortykosteroidów powszechny jest wzrost ciśnienia wewnątrz gałki ocznej.</p> <p><u>Komentarz analityczny:</u> W wytycznych AAO 2019 nie odnaleziono danych dotyczących miejsca i warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej. Natomiast według dodatkowego dokumentu, na które powołują się niniejsze wytyczne, tj. AAO 2015 (<i>Intravitreal Injections – 2015</i>) wszystkie iniekcje do ciała szklistego powinni wykonywać wyłącznie okuliści, którzy są licencjonowanymi lekarzami medycyny lub osteopatii. [AAO 2015]</p> <p><u>Uwagi:</u> Siłę zaleceń i jakość dowodów określono za pomocą skali SIGN i GRADE.</p> <p>Poniżej przedstawiono objaśnienia dla poziomu jakości dowodów dla zaleceń wymienionych powyższym opisem:</p> <p><i>I++ – Wysokiej jakości metaanalizy, metodyczne prace przeglądowe randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem stronniczych wniosków</i> <i>dobra jakość – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego zaufania do szacowanych skutków,</i> <i>silne zalecenie – stosowane, gdy pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi lub odwrotnie niepożądane wyraźnie przeważają nad pożądanymi.</i></p> <p><u>Źródło:</u> https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/retinal-vein-occlusions-ppp https://www.aao.org/Assets/cba06373-9fd1-4970-928e-c5fbb2654ff1/635609826712200000/intravitreal-injections-final-pdf</p>

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszklistkowych w niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) w tym niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO) i niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO)
<p>EURETINA 2019 European Society of Retina Specialists</p> <p>Wytyczne dot. postępowania w niedrożności żył siatkówki Europejskiego Towarzystwa Specjalistów ds. Siatkówki (EURETINA).</p> <p>Metodyka: Wytyczne powstały w oparciu o przegląd niesystematyczny literatury oraz konsensus ekspertów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>1. Leczenie powikłań neowasylaryzacyjnych związanych z RVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fotokoagulacja panretinalna (PRP) (pierwsza linia leczenia) Iniekcje doszklistkowe leków z grupy anty-VEGF <p>PRP jest standardem opieki w leczeniu powikłań neowaskularnych związanych z RVO. Należą do nich neowaskularyzacja siatkówki i dysku wtórna do BRVO lub CRVO oraz neowaskularyzacja tętnicy</p> <p>2. Leczenie obrzęku plamki związanego z RVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje doszklistkowe leków z grupy anty-VEGF (pierwsza linia leczenia): ranibizumab, aflibercept oraz bewacyzumab (stosowany poza wskazaniami zawartymi w ChPL) Iniekcje doszklistkowe kortykosteroidów: m.in. triamcynolon, deksametazon. Fotokoagulacja plamki (leczenie drugiego rzutu) Witrektomia <p>Iniekcje doszklistkowe ranibizumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> Zindywidualizowany, zgodny z zaleceniami Europejskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego schemat dawkowania 0,5 mg ranibizumabu, zapewnia anatomiczną i funkcjonalną poprawę zarówno BRVO, jak i CRVO. Comiesięczne wstrzyknięcia należy kontynuować aż do ustabilizowania ostrości widzenia. Jednocześnie przez pierwszy rok leczenia należy monitorować pacjenta celem zindywidualizowania terapii. <p>Iniekcje doszklistkowe afliberceptu</p> <ul style="list-style-type: none"> Podanie doszklistkowe afliberceptu jest skutecznym sposobem leczenia obrzęku plamki żółtej związanego z RVO. Celem uzyskania optymalnych wyników leczenia, terapię należy zacząć jak najwcześniej. Comiesięczne iniekcje należy kontynuować aż do ustabilizowania ostrości widzenia. Po osiągnięciu ww. efektu terapeutycznego odstępy czasowe pomiędzy iniekcjami można wydłużyć. Jednocześnie należy monitorować pacjenta przez dłuższy czas celem kontrolowania obrzęku plamki. <p>Iniekcje doszklistkowe bewacyzumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab jest skutecznym lekiem w terapii obrzęku plamki żółtej związanej z RVO zarówno przy stosowaniu w odstępach comiesięcznych jak i zgodnie z potrzebą (schemat dawkowania pro re nata) Standardowa dawka bewacyzumabu wewnątrzgałkowego stosowanego w chorobach oczu wynosi 1,25 mg w 0,05 ml. W związku z różnymi cechami wyjściowymi oraz różną odpowiedzią na leczenie konieczne jest zindywidualizowanie terapii dla konkretnego pacjenta. <p>Iniekcje doszklistkowe leków sterydowych</p> <ul style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy stanowią leki drugiego wyboru w terapii RVO i stosuje się je w momencie, kiedy brak jest oczekiwanej odpowiedzi na terapię preparatami anty-VEGF (po 3–6 wstrzyknięciach, w zależności od specyficznej odpowiedzi każdego pacjenta). Wyjątek stanowią pacjenci z niedawną historią poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, którzy są wykluczeni ze terapii preparatami anty-VEGF oraz pacjenci, którzy nie chcą przychodzić na comiesięczne zastrzyki (i / lub monitorowanie) w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Dla ww. pacjentów iniekcje doszklistkowe sterydów mogą stanowić pierwszą linię leczenia. Pacjenci po implantacji wymagają ścisłego monitorowania ciśnienia śródgałkowego (co 2 do 8 tygodni). Ponowne iniekcje wykonuje się po 3–4 miesiącach (średnio około 2–3 wstrzyknięć rocznie). <p>Witrektomia</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie witektomii obrzęku plamki wtórnym do CRVO wymaga dalszych badań w celu ustalenia jej skuteczności w porównaniu z rzeczywistym złotym standardem postępowania, jakim jest wstrzyknięcie do ciała szklistego leków anty-VEGF. Jest to szczególnie ważne, ponieważ witektomia co może skrócić czas trwania efektu terapeutycznego i zmniejszać skuteczność farmakoterapii lekami z grupy anty-VEGF. <p><u>Komentarz analityczny:</u> W wytycznych nie podano informacji dotyczących miejsca oraz warunków wykonywania iniekcji doszklistkowej.</p> <p><u>Uwagi:</u> W wytycznych dla poszczególnych zaleceń nie określono siły ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.karger.com/Article/FullText/502041</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Tabela 10. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia neowaskularyzacji naczyńiówkowej w patologicznej krótkowzroczności.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w innych schorzeniach: krótkowzroczność patologiczna
<p>PTO 2014c</p> <p>Polskie Towarzystwo Okulistyczne</p> <p>Polska</p> <p>Leczenie neowaskularyzacji naczyńiówkowej w patologicznej krótkowzroczności.</p> <p><u>Metodyka:</u> Wytyczne powstały w oparciu o konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p><u>Leczenie neowaskularyzacji naczyńiówkowej w patologicznej krótkowzroczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru jest terapia lekiem z grupy anti-VRGF – ranibizumabem. • Leczenie należy rozpocząć od jednej pojedynczej iniekcji. Aktywność zmiany należy kontrolować w miesięcznych odstępach przez pierwsze 2 miesiące i co najmniej raz na trzy miesiące w pierwszym roku leczenia. • Przy utrzymującej się lub wznowie aktywności zmiany wskazane jest ponowne podanie iniekcji. Aktywność zmiany potwierdza się na podstawie badania optyczną koherentną tomografią dna oka OCT (np. krwawienie podsiatkówkowe, obrzęk siatkówki, płyn podsiatkówkowy, rozlane zgrubienie siatkówki) lub na podstawie zmian ostrości wzroku (pogorszenie ostrości wzroku, zamazane widzenie, metamorfopsje). Jeżeli nadal istnieją wątpliwości czy zmiana jest aktywna, to należy wykonać angiografię fluorescencyjną. • Zwykle w ciągu roku wykonuje się 1 lub 2 iniekcje, nieliczni pacjenci wymagają podania więcej niż dwóch zastrzyków w ciągu roku. Odstęp pomiędzy kolejnymi iniekcjami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc. Jeśli podczas terapii (2–3 iniekcje) dojdzie do pogorszenia ostrości wzroku lub pogorszenia stanu morfologicznego siatkówki, wtedy można rozważyć zastosowanie innego inhibitora anti-VEGF (afl berceptu lub bewacizumabu). • Decyzje o przerwaniu leczenia podejmuje się, gdy dojdzie do zwłóknienia podsiatkówkowego lub zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki w badaniu OCT lub gdy ostrość wzroku spadnie poniżej 0,05. W wyjątkowych przypadkach można ponownie podać iniekcję przy ostrości wzroku poniżej 0,05, jeżeli obserwujemy świeży krwotok podplamkowy i gdy można oczekiwać że po resorpcji krwawienia widzenie poprawi się do poziomu powyżej 0,05. Przerwanie leczenia można rozważyć, gdy nie ma możliwości zatrzymania dalszej utraty widzenia. <p><u>Komentarz analityczny:</u> W wytycznych nie podano informacji dotyczących miejsca oraz warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej.</p> <p><u>Uwagi:</u> W dokumencie nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.pto.com.pl/storage/guidelines/6/f5328df9c80c0d7f3929ac7a9998e9a8.pdf</p>
<p>NICE 2013</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Ranibizumab w leczeniu neowaskularyzacji naczyńiówkowej związanej z patologiczną krótkowzrocznością.</p> <p><u>Metodyka:</u> ocena technologii medycznej w oparciu o przegląd systematyczny dowodów naukowych i ekonomicznych oraz konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zewnętrzne źródło finansowania (Novartis)</p>	<p><u>Leczenie neowaskularyzacji naczyńiówkowej w patologicznej krótkowzroczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab jest substancją czynną należąca do grupy leków anti-VEGF zalecaną w leczeniu neowaskularyzacji naczyńiówkowej w patologicznej krótkowzroczności. • Każda fiołka leku Lucentis z ranibizumabem zawiera 2,3 mg substancji czynnej w 0,23 ml roztworu. W pojedynczej iniekcji doszkliskowej podaje się 0,5 mg substancji. • Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zaleca się comiesięczne monitorowanie terapii przez pierwsze 2 miesiące, a następnie co najmniej co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku. Jeśli monitorowanie wykaże oznaki aktywności choroby (np. zmniejszoną ostrość wzroku) i (lub) oznaki aktywności zmiany, zaleca się dalsze leczenie. <p><u>Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane związane z leczeniem ranibizumabem w większości ograniczają się do oka. Do często zgłaszanych efektów niepożądanych należą: zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie ciała szklistego, krwotok siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oku, zwiększona produkcja łez, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, swędzenie oka i zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Ponadto często zgłaszane są takie działania niepożądane jak: zapalenie nosogardzieli, bóle stawów i bóle głowy. • Do przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z jej substancji pomocniczych, czynne lub podejrzanym zakażeniem oczu lub okołogałkowe oraz czynne ciężkie zapalenie wewnątrzgałkowe. • Komisja oceniająca uznała, że leczenie przy pomocy iniekcji doszkliskowej substancji z grupy anti-VEGF (takie jak ranibizumab) daje lepsze efekty terapeutyczne w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia (tj. terapia fotodynamiczna werteporfiną). <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie nie zawarto informacji dotyczących miejsca oraz warunków wykonywania procedury iniekcji doszkliskowej. Wytyczne dotyczą jedynie leczenia przy pomocy preparatu Lucentis (ranibizumabu). Nie porównywano ranibizumabu z innymi lekami z grupy anti-VEGF.</p> <p><u>Uwagi:</u> W dokumencie nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.nice.org.uk/guidance/ta298</p>

Tabela 11. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w zapaleniu wnętrza gałki ocznej
<p>RCO 2022b</p> <p>The Royal College of Ophthalmologists</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dot. postępowania z ogniskiem pooperacyjnym zakażeń wnętrza gałki ocznej</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspertów, przegląd niesystematyczny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Dokument określa zasady postępowania w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w szczególności po operacji usunięcia zaćmy, jednak wytyczne mają też zastosowanie w przypadku zapalenia powstałego po innych zabiegach wewnątrzgałkowych, w tym wstrzyknięciach do ciała szklistego i operacji jaskry.</p> <p><u>Źródła ognisk zakażeń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zanieczyszczone roztwory stosowane przy zabiegach, zarówno na zewnątrz gałki ocznej (np. sól fizjologiczna, powidon), jak i wewnątrzgałkowo (np. leki podawane do komory przedniej oka takie jak antybiotyki, środki anty-VEGF, barwniki i substancje wiskoelastyczne), • nieodpowiednie systemy wentylacyjne zapewniające niską szybkość wymiany powietrza na godzinę w środowisku pracy, • wadliwe procedury sterylizacji, • inne, np. wadliwe, zanieczyszczone lub brudne narzędzia, <p>Niektóre zakażenia mają więcej niż jedno źródło. W około 20% przypadków źródło jest nieoczywiste lub trudne do zidentyfikowania.</p> <p><u>Zapobieganie powstawaniu ognisk zakażeń, m.in. poprzez:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rygorystyczne przestrzeganie procedur (dezynfekcja rąk, zakładanie masek na twarz, używanie jednorazowych narzędzi lub odpowiednia sterylizacja), oddzielanie czystych i brudnych obszarów, minimalizacja niepotrzebnego ruchu w pomieszczeniach przeznaczonych do iniekcji doszkliskowych, regularna kontrola wydajności systemów wentylacji, • unikanie zabiegów wewnątrzgałkowych u pacjentów z czynnymi infekcjami pozagałkowymi, • stosowanie 5% roztworu powidonu jodyny do worka spojówkowego przed zabiegiem, a na skórę wokół oczu powidonu jodyny lub w przypadku uczulenia, 0,1% roztworu chlorheksydyny (iniekcje doszkliskowe bez profilaktyki powidonem jodyny wiążą się z 40% wzrostem ryzyka zapalenia gałki ocznej), • zapewnienie leków i roztworów pochodzących z wiarygodnego źródła, • właściwe odizolowanie brzegów powieki i rzęs od pola chirurgicznego. <p>Celem publikacji nie jest opis leczenia zapalenia gałki ocznej, wskazano jednak 2 główne <u>zasady leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest to stan, w którym liczy się czas. Niezwykle ważne jest, aby przypadki były wcześniej diagnozowane i traktowane jako pilne. Jeśli istnieje wystarczające podejrzenie kliniczne zapalenia wnętrza gałki ocznej, nie należy opóźniać leczenia w oczekiwaniu na potwierdzenie diagnozy. • Wszystkie jednostki lub chirurdzy wykonujący operacje wewnątrzgałkowe lub iniekcje do ciała szklistego, zarówno w ramach NHS, jak i sektora prywatnego, mają obowiązek zapewnić swoim pacjentom dostęp do badania w nagłych wypadkach i leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej. Wszystkich pacjentów należy ostrzec, na co zwracać uwagę w okresie pooperacyjnym i należy przekazać im jasne informacje o tym, dokąd się udać lub do kogo zadzwonić, jeśli są zaniepokojeni. Powinny istnieć jasne uzgodnione ścieżki opieki, jeśli osoba wykonująca zabieg nie jest w stanie zapewnić opieki w nagłych wypadkach po zabiegu. <p>Wykrycie lub podejrzenie ogniska zapalenia wnętrza gałki ocznej powinno skłonić do szybkiego, systematycznego i otwartego dochodzenia w celu podjęcia próby identyfikacji i usunięcia wszelkich możliwych przyczyn. Bezpieczeństwo pacjenta jest najważniejsze i może wiązać się z czasowym zaprzestaniem zabiegów wewnątrzgałkowych.</p> <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie brak jest zaleceń dot. miejsca wykonywania iniekcji doszkliskowych, stosowania znieczulenia, wymagań kwalifikacyjnych osób wykonujących zabieg. Wytyczne zawierają natomiast szczegółowe zalecenia dotyczące zachowania rygorystycznych procedur higienicznych podczas zabiegu, w kontekście zapobiegania zapaleniu wnętrza gałki ocznej, które jest poważnym powikłaniem zabiegów okulistycznych.</p> <p>W kontekście warunków wykonywania zabiegu wytyczne wymieniają następujące środki ogólne dla sali operacyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dokładne mycie rąk, przestrzeganie ścisłej dyscypliny higienicznej zabiegu celem zachowania sterylnych obszarów w celu uniknięcia skażenia, oddzielenia czystych i brudnych obszarów oraz minimalizacji niepotrzebnego ruchu w sali zabiegowej; • właściwe czyszczenie środowiska; • utrzymanie i monitorowanie wydajności (coroczna planowana konserwacja zapobiegawcza) systemów wentylacji/przepływu powietrza w sali operacyjnej i pomieszczeniach czystych zgodnie z odpowiednimi standardami; • przestrzeganie wytycznych producentów dotyczących jednorazowego użycia narzędzi; • postępowanie zgodne z wytycznymi producentów dotyczącymi czyszczenia, dezynfekcji i sterylizacji instrumentów i urządzeń, w tym zachowanie zgodności z odpowiednimi powiązаныmi normami dla sali operacyjnej i urządzeń <p>oraz następujące ogólne środki zapobiegawcze (sugerowane przez niektórych autorów, ale dla których nie ma konsensusu lub dowodów) obejmujące:</p>

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne w zakresie iniekcji doszkliskowych w zapaleniu wnętrza gałki ocznej
	<ul style="list-style-type: none"> • technikę bezdotykową, o ile to możliwe, un kanie zanieczyszczenia funkcjonalnego końca narzędzi; • zakładanie maseczki chirurgicznej na twarz w sali operacyjnej (zwłaszcza pielęgniarki i chirurdu); • wstrzykiwanie implantów soczewkowych zamiast składania ich kleszczami, aby zmniejszyć możliwość kontaktu z brzegiem powieki; • odrzucenie implantów soczewki, które przypadkowo zetknęły się z brzegami powieki; • stosowanie instrumentów jednorazowego użytku; • stosowanie leków jednorazowego użytku. • stosowanie pooperacyjne kropli z antybiotykiem. <p><i>Uwagi:</i> W dokumencie nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych</p> <p><i>Źródło:</i> https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2016/07/Managing-an-outbreak-of-postoperative-endophthalmitis-Final-2022.pdf</p>
<p>AAO 2016 American Academy of Ophthalmology</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Artykuł przeglądowy dot. diagnozy i leczenia endogenego zapalenia gałki ocznej</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd niesystematyczny literatury</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zasady leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie należy rozpocząć natychmiast po podejrzeniu zapalenia wnętrza gałki ocznej, nawet przed postawieniem ostatecznej diagnozy. Z doświadczenia wynika, że leczenie powinno się rozpocząć od szybkiego podania antybiotyku do ciała szklistego, połączonego z hospitalizacją, konsultacją z lekarzem chorób zakaźnych oraz dożylnym podaniem antybiotyków. • Przy określaniu podejścia terapeutycznego przy wyborze intensywności terapii należy brać pod uwagę potencjalny patogen i stopień zajęcia oka. Jeśli zmiana jest ograniczona do naczyniówki, odpowiednie może być leczenie ogólnoustrojowe antybiotykami lub lekami przeciwgrzybiczymi i ścisła obserwacja. Jeśli infekcja rozprzestrzeniła się poza naczyniówkę do ciała szklistego, do schematu leczenia należy dodać bardziej agresywną antybiotykoterapię do ciała szklistego, z witrektomią pars plana lub bez niej. <p><u>Opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa <ul style="list-style-type: none"> ○ Zakażenie bakteryjne: antybiotyki o szerokim spektrum działania, w tym fluorochinolony, aminoglikozydy, cefalosporyny trzeciej generacji i klindamycyna, ○ Zakażenia grzybicze: dożylnie amfoterycyna-B z flucytozyną lub bez, alternatywnie doustnie worykonazol lub flukonazol; • Iniekcje doszkliskowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ ceftazydym i wankomycyna są preferowanymi antybiotykami dla bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Amikacyna i klindamycyna są alternatywą dla pacjentów z alergią na penicyliny, ○ przy zakażeniu grzybiczym – amfoterycyna-B lub rzadziej worykonazol, ○ pacjentów należy codziennie monitorować pod kątem odpowiedzi na leczenie. Jeżeli po 2–3 dniach wystąpi pogorszenie stanu zapalnego, pogorszenie widzenia lub zwiększenie bólu mogą być konieczne powtórne iniekcje lub witrektomia. • Witrektomia, jest zalecana w przypadkach umiarkowanego zapalenia ciała szklistego i nacieku siatkówki. Pogorszenie widzenia z powodu stanu zapalnego, zapalenia ciała szklistego, obrzęk rogówki lub zapalenie przedniego odcinka dodatkowo wspiera stosowanie natychmiastowej witrektomii. <p><u>Komentarz analityczny:</u> W dokumencie nie odnaleziono informacji przez kogo jest wykonywany zabieg iniekcji doszkliskowej, ani czy wymagana jest obecność anestezjologa. Nie odnaleziono informacji o znieczuleniu.</p> <p><i>Uwagi:</i> W publikacji nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</p> <p><i>Źródło:</i> https://www.aao.org/eyenet/article/endogenous-endophthalmitis-diagnosis-treatment</p>

Podsumowanie

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż:

- 1) podanie leku w iniekcji doszkliskowej jest rekomendowane do stosowania w leczeniu pacjentów ze:
 - zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (AMD): AAO 2022b, RCO 2021, SCOP 2021, PTO 2020, NICE 2018 – w I linii leczenia (leki z grupy anty-VEGF),
 - cukrzycowym obrzękiem plamki (DME): ADA 2022, PTD 2021, KLRwP i PTD 2019, ICO 2017, RCO 2013 – w I linii leczenia – leki grupy anty-VEG, w II linii lub przy niekwalifikowaniu się do leczenia anty-VEGF – kortykosteroidy;

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- niedrożnością żył siatkówki (RVO), w tym z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO): RCO 2022a, AAO 2019, EURETINA 2019 – w przypadku obrzęku płamki związanego z RVO, jako I linia leczenia (leki grupy anti-VEGF lub steroidy jako leki drugiego wyboru)
- zapaleniami wnętrza gałki ocznej: AAO 2016 – jako opcja terapeutyczna (antybiotyki);
- krótkowzrocznością – w aspekcie neowaskularyzacji naczyńwłókowej (CNV) w wysokiej krótkowzroczności: PTO 2014c, NICE 2013 – jako leczenie z wyboru (leki z grupy anti-VEGF),

Ponadto odnaleziono również wytyczne dla następujących wskazań:

- proliferacyjna retinopatia cukrzycowa – jako alternatywa lub wspomagająco dla zabiegu fotokoagulacji laserowej: ADA 2022, ICO 2017 (leki z grupy anti-VEGF),
- niedrożność żyły środkowej siatkówki (CRVO) – RCO 2022a, AAO 2019:
 - w przypadku obrzęku płamki związanego z CRVO, jako I linia leczenia (leki z grupy anti-VEGF lub implant deksametazonu) (RCO 2022a),
 - w neowaskularyzacji związanej z CRVO - wspomagająco do panretinalnej fotokoagulacji (leki z grupy anti-VEGF) (RCO 2022a, AAO 2019);

2) w odniesieniu do warunków realizacji procedury iniekcji doszkliskowej w zakresie:

a) pracowników medycznych, którzy mogą wykonać tę procedurę, uprawnieni są:

- wg polskich towarzystw naukowych – doświadczony lekarz okulista (PTO 2020, SCOP 2021) lub lekarz w trakcie specjalizacji, po uzyskaniu pisemnej zgody kierownika specjalizacji (SCOP 2021),
- najnowsze brytyjskie wytyczne (NICE 2018 i RCO 2021) dopuszczają wykonanie procedury przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia (np. pielęgniarki, optometrystów, techników). Należy jednak zapewnić obecność doświadczonego lekarza na wypadek wystąpienia nagłych powikłań. We wcześniejszych wytycznych (RCO 2013) rekomendowano, aby zabieg wykonywali tylko doświadczeni lekarze okuliści, którzy będą mogli właściwie zareagować w przypadku wystąpienia rzadkich, ale poważnych powikłań (np. konieczność wykonania paracentezy przedniej komory w przypadku zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki),
- amerykańskie wytyczne (AAO 2019) wskazują na lekarza okulistę jako osobę wykonującą iniekcje doszkliskowe;

b) miejsca/pomieszczenia przeznaczonego do wykonywania zabiegu:

- większość polskich wytycznych nie wskazuje pomieszczenia ani trybu wykonywania iniekcji doszkliskowych. Jedynie w wytycznych PTO z 2017 roku jako miejsce realizacji zabiegu wymieniona jest sala operacyjna i sala zabiegowa,
- międzynarodowe wytyczne ICO 2017 wskazują, że może to być gabinet zabiegowy lub sala operacyjna,
- brytyjskie wytyczne RCO z 2013 roku zalecają wykonywanie iniekcji w „pomieszczeniu czystym” (ang. *clean room*) lub w sali operacyjnej. Odpowiednio wyposażone i oddzielone od gabinetu lekarskiego „pomieszczenie czyste” wydzielone w poradni przyszpitalnej wskazano jako opcję bardziej korzystną pod względem opłacalności i komfortu realizacji procedury;

c) pozostałych aspektów technicznych procedury iniekcji doszkliskowej:

- należy zachować pełną aseptykę, należy stosować jałowe rękawiczki, zalecana jest maska chirurgiczna (PTO 2020, SCOP 2021, ICO 2017),
- na gałkę oczną, skórę w okolicy oka, powieki stosuje się substancje bakteriobójcze takie jak powidon jodowany (PTO 2020, SCOP 2021, AAO 2019). Preparat można też zastosować na brzegi powiek i rzęsy (ICO 2017). Nie zaleca się profilaktycznego stosowania kropli do oczu z antybiotykiem (PTO 2020, AAO 2019),
- zabieg iniekcji doszkliskowej wykonuje się w znieczuleniu miejscowym (PTO 2020, SCOP 2021, ICO 2017).

3) w odniesieniu do możliwych powikłań związanych z procedurą iniekcji doszkliskowej:

- niektóre wytyczne (SCOP 2021, AAO 2019, RCO 2022b, NICE 2013) wspominają o rzadko występujących, ale potencjalnie groźnych działaniach niepożądanych związanych z wstrzyknięciem do ciała szklistego, które obejmują:
 - infekcyjne zapalenie gałki ocznej,
 - zaćmę,
 - odwarstwienie siatkówki,
 - podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe,
 - ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Bezpośrednio po iniekcji należy skontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe i stan perfuzji naczyń. Pacjenci powinni być instruowani, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie niepokojące objawy (SCOP 2021, PTO 2020, RCO 2022b).

4) w odniesieniu do rygoru sanitarnego:

- wytyczne RCO 2022b wskazują na konieczność zachowania rygorystycznych procedur higienicznych podczas zabiegu, w kontekście zapobiegania zapaleniu wnętrza gałki ocznej, które jest poważnym powikłaniem zabiegów okulistycznych.

4.5. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, alternatywną technologią dla iniekcji doszkliskowej przeprowadzonej w gabinecie zabiegowym jest procedura wykonywana w warunkach szpitalnych w sali operacyjnej.

W odniesieniu do podawania leków w iniekcji doszkliskowej, innymi dostępnymi sposobami postępowania terapeutycznego mogą być, w zależności od choroby oka:

- terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (leczenie: AMD, CNV w wysokiej krótkowzroczności),
- laseroterapia (leczenie: AMD, DR, DME, RVO),
- radioterapia (leczenie AMD),
- zabiegi chirurgiczne (leczenie AMD, DR, DME, zapalenie wnętrza gałki ocznej, CME),
- rehabilitacja (leczenie nieodwracalnego zaburzenia widzenia w DR),
- intensyfikacja leczenia chorób układowych, tj. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej (leczenie DR),
- iniekcje dożylnie antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych (leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej),
- iniekcje okołogałkowe leków sterydowych (leczenie: zapalenia wnętrza gałki ocznej i błony naczyniowej oka, CME),
- terapia lekami przeciwgrzybiczymi podawanymi doustnie (leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej),
- terapia sulodeksydem podawanym doustnie (leczenie DR),
- terapia lekami podawanymi zewnątrznie miejscowo, np. sterydami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (leczenie: zapalenia błony naczyniowej oka, CME),
- terapia lekami podawanymi ogólnoustrojowo, tj. acetazolamidem, interferonem alfa, triamcynolonem (leczenie: zapalenia błony naczyniowej oka, DME),
- zaniechanie terapii, obserwacja.

Należy jednocześnie podkreślić, iż pomimo dostępności innych technologii medycznych, farmakoterapia z zastosowaniem iniekcji doszkliskowej stanowi terapię z wyboru w leczeniu wielu z ww. schorzeń (np. neowaskularne AMD, DME, RVO).

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z tym, iż oceniane świadczenie ma charakter procedury medycznej, która stanowi podstawowy sposób podawania leków w wybranych chorobach narządu wzroku w niniejszym opracowaniu odstąpiono od oceny skuteczności dla tej metody podania. Jak wskazuje analiza wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, podawanie leków miejscowo metodą iniekcji doszkliskowej jest uznaną formą terapii w wielu chorobach narządu wzroku.

Należy ponadto nadmienić, iż AOTMiT wielokrotnie prowadziła oceny zasadności objęcia refundacją i włączenia wykazu świadczeń gwarantowanych substancji czynnych, stosowanych doszkliskowo, m.in. u pacjentów z takimi rozpoznaniem jak AMD i DME. Przeprowadzone analizy miały na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa przede wszystkim w odniesieniu do samej substancji czynnych, a nie sposobu ich podania. Podsumowanie stanowisk lub opinii Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT odnoszących się do ocenianych przez AOTMiT leków w podaniu doszkliskowym przedstawiono w rozdziale *Analiza problemu decyzyjnego*.

Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszym opracowaniu dokonano próby odnalezienia dowodów naukowych badających bezpieczeństwo wykonania procedury iniekcji doszkliskowych wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych (gabinet zabiegowy) w porównaniu do warunków szpitalnych (sala operacyjna).

5.1. Analiza bezpieczeństwa wykonania procedury iniekcji doszkliskowej

5.1.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących bezpieczeństwa wykonywania procedury iniekcji doszkliskowych w warunkach ambulatoryjnych z zastosowaniem dowolnego leku lub grupy leków u pacjentów określonych w ocenianej Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, w dn. 05.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w następujących bazach publikacji medycznych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących przeglądów systematycznych badań pierwotnych z lub bez metaanalizy. Użyte strategie wyszukiwania oraz diagramy selekcji badań zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

Dodatkowo dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnej wyszukiwarce internetowej (www.google.com) za pomocą słów kluczowych: *intravitreal/intra-vitreous injection(s)/infusion(s)* w połączeniu ze słowami *outpatient, office-based, operating room, in-theatre, settings*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Tabela 12. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego – iniekcja doszkliskowa w warunkach ambulatoryjnych.

PICOS	Opis	Komentarz
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z następującymi schorzeniami narządu wzroku: <ul style="list-style-type: none"> – zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego (AMD), w tym postać wysiękowa, – niedrożność żył siatkówki (RVO), w tym zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO), – cukrzycowy obrzęk plamki (DME), – zapalenia wnętrza gałki ocznej oraz – neowaskularyzacja naczyniówkową (CNV) w przebiegu wysokiej krótkowzroczności 	Wykluczano badania, w których uczestnikami byli pacjenci z nowotworami narządu wzroku.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> iniekcja doszkliskowa (IVI) wykonywana w warunkach ambulatoryjnych (gabinet zabiegowy) 	Włączano wyłącznie badania, w ramach których w iniekcji doszkliskowej podawano leki z grupy anty-VEGF, antybiotyków, sterydów czy leki immunosupresyjne.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> iniekcja doszkliskowa (IVI) wykonywana w warunkach szpitalnych (sala operacyjna) 	
Punkty końcowe	Związane z bezpieczeństwem wykonywania procedury w ww. warunkach realizacji, w tym w szczególności odnoszące się do	–

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

PICOS	Opis	Komentarz
	powikłań w postaci zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis)	
Typ badania	Wyszukiwanie ukierunkowane na identyfikację już istniejących przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy (badań RCT lub CCT albo badań obserwacyjnych). Włączono publikacje pełnotekstowe dostępne w postaci pełnych tekstów w języku polskim oraz angielskim.	W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą i przeglądów systematycznych bez metaanalizy włączone zostaną badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Do analizy nie włączano opisów serii przypadków oraz opisów pojedynczych przypadków. Wykluczano publikacje typu artykuły redakcyjne i opinie. W syntezie wyników zostaną uwzględnione wyłącznie odnalezione badania o najwyższym poziomie jakości.

Objaśnienia: RCT – randomizowane badanie kliniczne, CCT – badanie kliniczne z grupą kontrolną, IVI – iniekcja doszkliskowa

5.1.2. Opis włączonych publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z metaanalizą: Li 2021 oraz Bande 2017. W przeglądzie Li 2021 uwzględniono dwa badania porównawcze (Tabendeh 2014, Abell 2012), 29 badań kohortowych (27 nowych oraz dwa badania, które włączono do przeglądu Bande 2017). W przeglądzie Bande 2017 uwzględniono ogółem osiem badań obserwacyjnych.

Biorąc pod uwagę powyższe, do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą: Li 2021, którego skrócony opis przedstawiono w tabeli poniżej, a pełną charakterystykę, w tym charakterystykę procedury oraz warunki wykonania iniekcji doszkliskowej – w rozdziale *Załączniki*.

Tabela 13. Skrócony opis publikacji włączonych do przeglądu.

Przegląd systematyczny	Skrócony opis
Li 2021	<p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa stosowania iniekcji doszkliskowych leków anti-VEGF wykonywanych w sali operacyjnej w porównaniu do takich iniekcji wykonywanych w gabinetach zabiegowych na podstawie występowania liczby zapaleń gałki ocznej, porównanie liczby zapaleń wnętrza gałki ocznej z liczbą zapaleń wnętrza gałki ocznej potwierdzonych w posiewie;
	<p>Rodzaj syntezy danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> synteza jakościowa i ilościowa wyników z 31 badań obejmujących: <ul style="list-style-type: none"> - 2 badania porównawcze (Tabendeh 2014, Abell 2012), oraz - 29 badań kohortowych analizujących wyniki zebrane z sali operacyjnej lub gabinetu zabiegowego (Borkar 2018, Juncal 2019, Goldberg 2014, Fintak 2008, Pilli 2008, Frenkel 2010, Haider 2017, Rayess 2016, Storey 2013, Moshfeghi 2011, Chaudhary 2013, Shimada 2013, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013, Jan 2016, Freiberg 2017, Wani 2016, Hasler 2015, Casparis 2014, Ou 2019, Zafar 2018, Zhang 2015, Istek 2014, Brynskov 2014, Mishra 2018, Nentwich 2014, Bush 2019, Chen 2011);
	<p>Liczba iniekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane zbiorcze z 31 włączonych badań obejmują 1 275 815 iniekcji doszkliskowych, z których 944 765 opisano jako wykonane w gabinecie zabiegowym, 302 039 w sali operacyjnej, natomiast 29 011 iniekcji opisano jako wykonane w gabinecie zabiegowym lub sali operacyjnej.
Bande 2017	<p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po leczeniu środkami anti-VEGF związanymi z miejscowym stosowaniem antybiotyków oraz miejscem wykonania wstrzyknięcia (analiza podstawowa), wpływ warunków przeprowadzenia iniekcji doszkliskowej (sala operacyjna vs poradnia ambulatoryjna) na częstość występowania zakażeń wnętrza gałki ocznej przy użyciu metody analizy metaregresji (analiza dodatkowa).
	<p>Rodzaj syntezy danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> synteza jakościowa i ilościowa wyników z ośmiu retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych (Falavarjani 2013, Cheung 2012, Fineman 2013, Mason 2008, Park 2013, Falavarjani 2015, Storey 2016, Li 2016)
	<p>Liczba iniekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane zbiorcze dla ośmiu włączonych badań dotyczą ogółem 276 774 iniekcji doszkliskowych, z których 109 178 (39,45%) towarzyszyła antybiotykoterapia, a w przypadku 167 596 (60,55%) iniekcji nie zastosowano równoczesnej antybiotykoterapii

Przegląd systematyczny	Skrócony opis
------------------------	---------------

Komentarz analityczny: Przegląd Li 2021 uwzględnił dwa badania obserwacyjne z przeglądu Bande 2017 (Mason 2008, Cheung 2012).

Ocena jakości włączonych dowodów naukowych

Ocenę jakości przeglądów systematycznych wykonano w skali AMSTAR 2. Oba włączone przeglądy są krytycznie niskiej jakości. Szczegółowe wyniki oceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Ocena jakości w skali Amstar 2 włączonych przeglądów systematycznych.

Przegląd systematyczny	Wynik oceny wg Amstar 2	Główne ograniczenia przeglądu wg Amstar 2
Li 2021	krytycznie niska	<ul style="list-style-type: none"> – nie wskazano listy publikacji wykluczonych, zaprezentowano jedynie ilościowe zestawienie przyczyn wykluczeń, co powoduje niepełną transparentność procesu selekcji, stwarzając sytuację sprzyjającą ukryciu błędów systematycznego polegającego na doborze badań pod z góry założoną tezę; – brak elementów badania istotnych dla uzyskania pełnej przejrzystości; – nie wykonano wyczerpującej oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznego.
Bande 2017	krytycznie niska	<ul style="list-style-type: none"> – brak listy wykluczonych badań wraz podaniem powodu wykluczenia – brak charakterystyki badań włączonych do przeglądu

Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Do oceny wiarygodności dowodów naukowych – badań pierwotnych włączonych do przeglądów – wykorzystano skalę ACC/AHA. Definicję poszczególnych poziomów dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Poziomy wiarygodności doniesień naukowych wg ACC/AHA 2019.

Poziom dowodów naukowych	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji); • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs; • Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z niewielkimi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

Dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

Dodatkowo, dla badań komparatywnych, w tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wybranych wyników punktów końcowych według następującego schematu:

- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy;
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania;

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- Istotnie statystycznie różnice na korzyść komparatora – zastępczy punkt końcowy;
- Istotnie statystycznie różnice na korzyść komparatora – istotny klinicznie.

Dla badań jednoramiennych nie zastosowano powyższych oznaczeń barwnych (pola bez koloru).

5.1.3. Wyniki

Li 2021

1. Wyniki odnoszące się do występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Analiza porównawcza. W odniesieniu do analizy porównawczej warunków wykonywania iniekcji doszkliskowej (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna) stwierdzono, iż w odniesieniu do:

1. ogólnej częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) – brak istotnych statystycznie różnic między dwoma warunkami wykonywania iniekcji (OR= 3,06; 95%CI: 0,07–139,75; p= 0,57), natomiast zaobserwowano znaczną heterogeniczność badań ($I^2= 80\%$).
2. częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu – odsetek EO z dodatnim wynikiem posiewu był znacznie wyższy w odniesieniu do iniekcji doszkliskowych wykonywanych w warunkach gabinetu zabiegowego w porównaniu do wykonania iniekcji doszkliskowej w warunkach sali operacyjnej (OR= 21,52; 95%CI: 2,39–193,55; p= 0,006); nie zaobserwowano statystycznej heterogeniczności badań ($I^2= 0\%$).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Ogólna częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) i częstość EO z dodatnim wynikiem posiewu – iniekcja doszkliskowa wykonywana w gabinecie zabiegowym vs sala operacyjna.

Punkt końcowy	Badanie (dominujące wskazanie)	Miejsce wykonywania IVI:		OR (95% CI) (model z efektem stałym)	Poziom dowodów naukowych
		gabinet zabiegowy (n/N)	sala operacyjna (n/N)		
Ogólna częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO)	Tabandeh 2014 (nvAMD)	3 / 8 210	2 / 3 047	0,56 (0,09–3,33)	F
	Abell 2012 (wszelkie uznane wskazania kliniczne)	4 / 3 376	0 / 8 873	23,68 (1,27–439,95)	E
	Wynik skumulowany:	7 / 11 586	2 / 11 920	3,06 (0,07–139,75)	$I^2 = 80\%$; p =0,57
Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu	Tabandeh 2014 nvAMD	1 / 8 210	0 / 3 047	3,94 (0,05–324,54)	F
	Abell 2012 (wszelkie uznane wskazania kliniczne)	3 / 3 376	0 / 8 873	37,67 (2,99–474,17)	E
	Wynik skumulowany:	4 / 11 586	0 / 11 920	21,52 (2,39–193,55)	$I^2 = 0\%$; p =0,006

Objaśnienia: IVI – iniekcja doszkliskowa; EO – zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. endophthalmitis), n – liczba EO; N – liczba iniekcji

Wyniki łączone dla EO – gabinet zabiegowy vs sala operacyjna. W odniesieniu do:

1. ogólnej częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po IVI, która wynosiła:
 - a. w warunkach gabinetu zabiegowego:

0,03% (95%CI: 0,03–0,04, $I^2= 8\%$) dla anty-VEGF ogółem (16 badań⁸: 316 przypadków na 939 409 iniekcji),

⁸ Tabandeh 2014, Abell 2012, Borkar 2018, Juncal 2019, Fintak 2008, Prilli 2008, Frenkel 2010, Halder 2017, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Chaudhary 2013, Shimanda 2013, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013 – poziom jakości dowodów: F

oraz 0,03% (95%CI: 0,03–0,04, I²= 29%), 0,04 % (95% CI: 0,03–0,05, I²= 0%) i 0,04% (95% CI: 0,02–0,05, I²= 0%) odpowiednio dla analizowanych podgrup: ranibizumabu (14 badań⁹: 164 przypadków na 543 486 iniekcji), bewacyzumabu (15 badań¹⁰: 121 przypadków na 316 434 iniekcji) i afliberceptu (4 badania¹¹: 27 przypadków na 76 131 iniekcji, w tym dwa badania po 1 373 – 1 860 iniekcji, w których nie stwierdzono żadnego przypadku);

b. w warunkach sali operacyjnej:

0,02% (95%CI: 0,01–0,04, I²= 85%) dla anti-VEGF ogółem (11 badań¹²: 55 przypadków na 295 932 iniekcje), oraz 0,02% (95%CI: 0–0,06, I²= 81%) i 0,04% (95%CI: 0,01–0,13, I²= 61%) odpowiednio dla ranibizumabu (7 badań¹³: 22 przypadki na 108 603 iniekcje) i bewacyzumabu (5 badań¹⁴: 22 przypadki na 33 300 iniekcji);

2. częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu po IVI, która wynosiła:

a. w warunkach gabinetu zabiegowego:

0,01% (95%CI: 0,01–0,02, I²= 0%) dla anti-VEGF ogółem (9 badań¹⁵: 114 przypadków na 791 864 iniekcje), oraz <0,01% (95%CI: 0,01–0,02, I²= 0%) i 0,01% (95%CI: 0,01–0,02, I²= 0%), odpowiednio dla ranibizumabu (8 badań¹⁶: 61 przypadki na 440 032 iniekcje) i bewacyzumabu (8 badań¹⁷: 37 przypadków na 267 808 iniekcji),

b. w warunkach sali operacyjnej:

0,01% (95%CI: 0–0,02, I²= 79%) dla anti-VEGF ogółem (10 badań¹⁸: 23 przypadki na 275 639 iniekcji), oraz 0,01% (95%CI: 0–0,03, I²= 51%) i 0,02% (95%CI: 0–0,12, I²= 64%) odpowiednio dla ranibizumabu (7 badań¹⁹: 8 przypadków na 87 548 iniekcje) i bewacyzumabu (5 badań²⁰: 10 przypadków na 33 300 iniekcji).

2. Inne oczne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (AE)

W aspekcie pozostałych zdarzeń niepożądanych ocznych lub ogólnoustrojowych w odniesieniu do:

- odwarstwień siatkówki (RD) – nie odnotowano przypadków w dwóch badaniach (Juncal 2019 – 9 798 iniekcji, 262 pacjentów, Frenkel 2010 – 241 iniekcji, 59 pacjentów), gdzie IVI wykonywano w gabinecie zabiegowym oraz w jednym badaniu (Zhang 2015 – 35 iniekcji, 35 pacjentów), gdzie IVI wykonywano w sali operacyjnej. Jednakże w 1 badaniu (Hasler 2015) odnotowano występowania RD u 0,003% (1 przypadek na 38 503 iniekcji) uczestników otrzymujących IVI na sali operacyjnej;
- krwotoku do ciała szklistego i rozdarcia siatkówki – stwierdzono częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych odpowiednio na poziomie 0,01% (1 przypadek na 10 039 iniekcji) i 0,02% (2 przypadki

⁹ Tabandeh 2014, Borkar 2018, Juncal 2019, Fintak 2008, Prilli 2008, Frenkel 2010, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Chaudhary 2013, Shimanda 2013, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013 – poziom jakości dowodów: F

¹⁰ Tabandeh 2014, Borkar 2018, Juncal 2019, Fintak 2008, Prilli 2008, Frenkel 2010, Halder 2017, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Chaudhary 2013, Shimanda 2013, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013 – poziom jakości dowodów: F

¹¹ Borkar 2018, Juncal 2019, Rayess 2016, Storey 2014 – poziom jakości dowodów: F

¹² Tabandeh 2014, Abell 2012, Freiberg 2017, Zhang 2015, Wani 2016, Hasler 2015, Casparis 2014, Zafar 2018, Brynskov 2014, Mishra 2018, Nentwich 2014 – poziom jakości dowodów: F

¹³ Tabandeh 2014, Zhang 2015, Hasler 2015, Casparis 2014, Zafar 2018, Brynskov 2014, Mishra 2018 – poziom jakości dowodów: F

¹⁴ Tabandeh 2014, Wani 2016, Casparis 2014, Mishra 2018, Nentwich 2014 – poziom jakości dowodów: F

¹⁵ Tabandeh 2014, Abell 2012, Fintak 2008, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Chaudhary 2013, Cheung 2012, Fineman 2013 – poziom jakości dowodów: F

¹⁶ Tabandeh 2014, Fintak 2008, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013 – poziom jakości dowodów: F

¹⁷ Tabandeh 2014, Franel 2010, Rayess 2016, Storey 2014, Moshfeghl 2011, Cheung 2012, Fineman 2013, Englander 2013 – poziom jakości dowodów: F

¹⁸ Tabandeh 2014, Abell 2012, Freiberg 2017, Wani 2016, Zhang 2015, Hasler 2015, Casparis 2014, Zafar 2018, Mishra 2018, Nentwich 2014 – poziom jakości dowodów: F

¹⁹ Tabandeh 2014, Zhang 2015, Hasler 2015, Casparis 2014, Mishra 2018, Nentwich 2014 – poziom jakości dowodów: F

²⁰ Tabandeh 2014, Wani 2016, Casparis 2014, Mishra 2018, Nentwich 2014 – poziom jakości dowodów: F

na 10 039 iniekcji) łącznie dla dwóch badań (Juncal 2019 i Frenkel 2010), w których IVI wykonywano w gabinecie zabiegowym;

- zaćmy – odnotowano 1 przypadek na 38 503 iniekcji doszkliskowych w 4 623 oczu (0,003%) po IVI wykonanej na sali operacyjnej (Hasler 2015), przy braku przypadków po IVI wykonanej w gabinecie zabiegowym (0 przypadków na 345 iniekcji w badaniu Frenkel 2010),
- zapaleń niezakaźnych gałki ocznej – odnotowano u 20 pacjentów (0,01%) po 5 356 iniekcjach doszkliskowych afliberceptu w 7 gabinetach zabiegowych w Stanach Zjednoczonych (Goldberg 2014);
- powikłania ogólnoustrojowe – na 5 badań raportujących wyniki w tym zakresie (Zhang 2015 – 35 iniekcji, Juncal 2019 – 9 798 iniekcji, Frenkel 2010 – 241 iniekcji, Ou 2019 – nie raportowano liczby iniekcji, 44 pacjentów, Istek 2014 – nie raportowano liczby iniekcji, 32 pacjentów), w tym w dwóch, gdzie IVI wykonywano w gabinecie zabiegowym oraz w trzech na sali operacyjnej, nie stwierdzono tego typu powikłań.

Bande 2017

1. Wyniki odnoszące się do występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej.

W odniesieniu do wpływu:

- miejsca wykonania procedury (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna), autorzy przeglądu wykazali, iż wyniki analizy metaregresji ($z = 1,165$, $p = 0,243$) wykazały brak znamiennej statystycznej wpływu warunków wykonania procedury na częstości występowania zakażenia gałki ocznej.
- antybiotykoterapii towarzyszącej procedurze iniekcji doszkliskowej wykazano 1,70 razy większe istotne statystycznie ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej przy stosowaniu antybiotyków niż bez antybiotyków (95%CI: 1,08–2,66, $p = 0,02$).

Szczegóły dotyczące częstości występowania zapaleń wnętrza gałki ocznej (EO) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu Bande 2017 przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie badań włączonych do przeglądu Bande 2017.

Badanie	Miejsce wykonania procedury	Liczba iniekcji	Liczba zap. wnętrza gałki ocznej	Antybiotykoterapia		Brak antybiotykoterapii	
				Liczba iniekcji	Liczba zap. wnętrza gałki ocznej	Liczba iniekcji	Liczba zap. wnętrza gałki ocznej
Falavarjani 2013	II	5 901	6	3 975	6	1 926	0
Cheung 2012	I	14 960	7	10 061	6	4 899	1
Fineman 2013	I	10 164	3	7 415	2	2 749	1
Mason 2008	I	5 233	1	2 617	1	2 616	0
Park 2013	I	16 186	2	8 078	0	8 108	2
Falavarjani 2015	II	8 037	1	2 771	1	5 266	0
Storey 2016	I	147 479	52	58 654	28	89 825	24
Li 2016	I	68 814	15	16 607	4	52 207	11

Objaśnienia: I – gabinet zabiegowy, II – sala operacyjna

Tabela 18. Wyniki metaanalizy z przeglądu Bande 2017 dotyczące wpływu profilaktyki antybiotykowej podczas procedury iniekcji doszkliskowej na częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Punkt końcowy	Badanie	Iniekcja doszkliskowa:		RR (95% CI) (model z efektem losowym)	Waga	Poziom dowodów naukowych
		z antybiotykoterapią (n/N)	bez antybiotykoterapii (n/N)			
Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO)	Falavarjani 2013 ¹	6 / 3 975	0 / 1 926	6,03 (0,36–111,77)	2,4%	F
	Falavarjani 2015 ²	1 / 2 771	0 / 5 266	5,70 (0,23–139,89)	2,0%	F

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Punkt końcowy	Badanie	Iniekcja doszkliskowa:		RR (95% CI) (model z efektem losowym)	Waga	Poziom dowodów naukowych
		z antybiotykoterapią (n/N)	bez antybiotykoterapii (n/N)			
	Mason 2008 ³	1 / 2 617	0 / 2 616	3,00 (0,12–73,89)	2,0%	F
	Cheung 2012 ⁴	6 / 10 061	1 / 4 899	2,92 (0,35–24,26)	4,5	F
	Storey 2016 ⁵	28 / 57 654	24 / 89 825	1,82 (1,05–3,14)	68,0%	F
	Li 2016 ⁶	4 / 16 607	11 / 52 207	1,14 (0,36–3,59)	15,4%	F
	Fineman 2013 ⁷	2 / 7 415	1 / 2 749	0,74 (0,07–8,17)	3,5%	F
	Park 2013 ⁸	0 / 8 078	2 / 8 108	0,20 (0,01–4,18)	2,2%	F
	Wynik skumulowany:	48 / 109 178	39 / 167 596	1,70 (1,08–2,66)	100%	I² = 0%; p = 0,02

Objaśnienia: I – gabinet zabiegowy, II – sala operacyjna

Wskazania do iniekcji doszkliskowych w badaniach:

1 – neowaskularne zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, powikłania retinopatii cukrzycowej i niedrożności naczyń siatkówki, retinopatia popromienna, jaskra neowaskularna, neowaskularyzacja naczyń siatkówki wtórna do krótkowzroczności patologicznej, pseudoksantoma sprężysta; 2 – neowaskularyzacja naczyń siatkówki, retinopatia cukrzycowa, niedrożność naczyń siatkówki, retinopatia popromienna, jaskra neowaskularna; 3 – neowaskularne AMD, PDR i DME, jaskra neowaskularna, neowaskularyzacja naczyń siatkówki wtórna do krótkowzroczności patologicznej, przypuszczalny zespół histoplazmozy ocznej, pseudoxanthoma elasticum; 4 – wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, błony neowaskularyzacyjne naczyń siatkówki wtórne do zwyrodnienia krótkowzrocznego i innych przyczyn, obrzęk plamki wtórny do cukrzycy, niedrożność żyły centralnej i gałęzi siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, chororetinopatia typu birdshot, inne retinopatie proliferacyjne; 5 – nie raportowano w badaniu; 6 – obrzęk plamki wtórny do cukrzycy, niedrożności żył siatkówki, zapalenia błony naczyniowej oka i neowaskularyzacji naczyń siatkówki wtórnej do związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej i innych przyczyn; 7 – nie raportowano w badaniu; 8 – neowaskularyzacja naczyń siatkówki, centralna chorioretinopatia surowicza, polipoidalna waskulopatia naczyń siatkówki, proliferacja naczynek siatkówki, retinopatia cukrzycowa, niedrożność żyły środkowej i odgałęzienia siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, inne retinopatie proliferacyjne.

5.1.4. Podsumowanie

Do niniejszej analizy bezpieczeństwa stosowania procedury medycznej polegającej na doszkliskowym podaniu leku do ciała szklistego (iniekcja doszkliskowa, IVI) włączono dwa przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z metaanalizą (Li 2021, Bande 2017), w których określano wpływ warunków wykonania procedury (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna) na częstość występowania zdarzeń niepożądanych, głównie zakażeń wnętrza gałki ocznej.

W przeglądzie Li 2021 wyniki metaanalizy dwóch badań obserwacyjnych (Tabandeh 2014, Abell 2012; ogółem: 11 586 iniekcji doszkliskowych wykonywanych w warunkach gabinetu zabiegowego oraz 11 920 iniekcji doszkliskowych wykonywanych w warunkach sali operacyjnej) wskazują na:

- brak znamienych statystycznie różnic między warunkami gabinetu zabiegowego a warunkami sali operacyjnej w zakresie ogólnej częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) (odpowiednio: 7 vs 2 przypadki; OR=3,06; 95%CI: 0,07–139,75, p= 0,57), przy jednoczesnej wysokiej heterogeniczności włączonych badań (I²= 80%), oraz
- znacznie wyższą istotną statystycznie częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu w odniesieniu do iniekcji doszkliskowych w warunkach gabinetu zabiegowego w porównaniu do warunków sali operacyjnej (odpowiednio: 4 vs 0 przypadków; OR= 21,52; 95%CI: 2,39–193,55; p= 0,006); nie zaobserwowano heterogeniczności badań (I²= 0%).

Wyniki porównania pośredniego opartego na przedstawieniu kumulowanych wyników odrębnie dla warunków wykonania iniekcji doszkliskowej w gabinecie zabiegowym i w sali operacyjnej wskazują w przypadku analizy dla całej grupy leków anti-VEGF na:

- nieznacznie wyższy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,03%, 95%CI: 0,03–0,04, I²= 8%, 16 badań: 316 przypadków na 939 409 iniekcji)

w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,02%, 95%CI: 0,01–0,04, $I^2= 85%$, 11 badań: 55 przypadków na 295 932 iniekcji), oraz

- tożsamy odsetek występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej (EO) z dodatnim wynikiem posiewu po IVI wykonanej w warunkach gabinetu zabiegowego (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2= 79%$, 10 badań: 23 przypadki na 275 639 iniekcji) w porównaniu do warunków wykonania w sali operacyjnej (0,01%, 95%CI: 0–0,02, $I^2= 79%$) dla anty-VEGF ogółem (10 badań: 23 przypadki na 275 639 iniekcji).

W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w przeglądzie Li 2021 (odwarstwienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego i rozdarcie siatkówki, zaćma, zapalenie niezakaźne gałki ocznej, powikłanie ogólnoustrojowe), ogólnie stwierdzono niewielkie odsetki ich występowania, przy czym przedstawione wyniki liczbowe nie wskazują jednoznacznie na wyższe bezpieczeństwo wykonywania iniekcji doszkliskowych w sali operacyjnej w porównaniu do warunków gabinetu zabiegowego.

W przeglądzie Bande 2017, w którym analizowano wyniki ośmiu badań obserwacyjnych (ogółem 276 774 iniekcji doszkliskowych), stwierdzono iż w odniesieniu do wpływu:

- miejsca wykonania procedury (gabinet zabiegowy vs sala operacyjna) wyniki analizy metaregresji ($z = 1,165$, $p = 0,243$) wykazały brak znamiennej statystycznej wpływu warunków wykonania procedury na częstość występowania zakażenia gałki ocznej;
- antybiotykoterapii towarzyszącej procedurze iniekcji doszkliskowej wykazano 1,70 razy większe istotne statystycznie ryzyko zapalenia wnętrza gałki ocznej przy stosowaniu antybiotyków niż bez antybiotyków (95%CI: 1,08–2,66, $p = 0,02$).

5.1.5. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia odnoszące się do odnalezionych publikacji oraz niniejszego przeglądu systematycznego:

- autorzy przeglądu Li 2021 jako ograniczenia analizy własnej wskazują:
 - bardzo niskie wskaźniki EO mogą wpływać na sposób interpretacji wniosków wynikających z wielkości próby uwzględnionej w badaniu;
 - istnieje ryzyko błędu informacyjnego, ponieważ włączone badania skupiały się prawie wyłącznie na EO. Inne wyniki dotyczące bezpieczeństwa były rzadko zgłaszane;
 - większość badań to retrospektywne serie przypadków, które zapewniają niższy poziom dowodów niż badania RCT i kohorty prospektywne. Jednakże, ponieważ częstość EO była bardzo niska, prospektywne badania są niewykonalne i mogą nie mieć znaczenia klinicznego nawet w przypadku obecności istotności statystycznej;
 - znacząca heterogeniczność danych z iniekcji opartych na OR może ograniczać siłę przedstawionych w przeglądzie wyników;
 - tylko dwa badania włączone do przeglądu mają charakter analizy porównawczej, zatem analizę w dużej mierze ograniczono do porównania pośredniego;
- autorzy przeglądu Bande 2017 wskazują następujące główne ograniczenia ich analizy:
 - kryteria włączenia obejmowały pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych za pomocą preparatów anty-VEGF, podawanych za pomocą iniekcji doszkliskowych (użyte preparaty to: ranibizumab, bewacyzumab i aflibercept);
 - wykluczone zostały badania, w których pacjenci otrzymywali iniekcje doszkliskowe anty-VEGF w połączeniu z inną strategią terapeutyczną (na przykład terapią fotodynamiczną) oraz badania obejmujące doszkliskowe wstrzyknięcia steroidu;
 - do metaanalizy wybrane zostały publikacje, które zawierały wskazaną liczbę iniekcji anty-VEGF związanych ze stosowaniem antybiotyków oraz liczbę iniekcji niezwiązanych ze stosowaniem antybiotyków. Badania uwzględnione w tej analizie charakteryzowały się jednorodnością pod względem rodzaju pracownika służby zdrowia, który podawał zastrzyki (okulista) oraz stosowania powidonu we wszystkich przypadkach.

- w odniesieniu do niniejszego przeglądu systematycznego:
 - wyszukiwanie ograniczono do badań w języku angielskim;
 - wnioskowanie oparto wyłącznie na wynikach z opublikowanych przeglądów systematycznych, które oparte były na syntezie wyników z badań obserwacyjnych (badania kliniczno-kontrolne, analizy retrospektywne danych z rejestrów szpitalnych);
 - we włączonym do opracowania przeglądach systematycznych uwzględniono pacjentów leczonych wyłącznie lekami z grupy anty-VEGF;
 - analizę porównawczą (metaanaliza) w przeglądzie Li 2021 oparto tylko na dwóch komparatywnych badaniach obserwacyjnych;
 - w przeglądach Li 2021 oraz Bande 2017 analiza informacji w aspekcie warunków higienicznych związanych z wykonywaniem procedury iniekcji w poszczególnych badaniach źródłowych wykazała, iż powszechną praktyką było stosowanie jodopowidonu oraz sterylnej rozwórki powiekowej, jak również antybiotykoterapii po zabiegu. W większości badań raportowano również stosowanie sterylnych serwet, rękawiczek oraz maseczek chirurgicznych. Należy również stwierdzić brak pewności co do stosowania wybranych elementów higieny (np. antyseptyka rąk, rękawiczki, czy też maseczki chirurgiczne), ze względu na brak raportowania danych na ten temat w publikacjach źródłowych. Jedynie w trzech badaniach, w których zabieg odbywał się na sali operacyjnej, odnotowano informację, iż sala była wyposażona w laminarny przepływ powietrza. W pozostałych badaniach, tak dotyczących gabinetu zabiegowego, jak i sali operacyjnej, nie raportowano informacji w tym zakresie.

W przypadku badań pierwotnych zawartych w obu przeglądach systematycznych, w których iniekcję doszkliskową przeprowadzano w gabinecie zabiegowym raportowano przede wszystkim stosowanie rozwórek powiekowych, roztworu jodopowidonu oraz antybiotykoterapii pozabiegowej. Natomiast w odniesieniu do stosowania rękawiczek, maseczek oraz serwet opisywano brak stosowania lub brak informacji w tym zakresie.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia badań pierwotnych w aspekcie zróżnicowania warunków higienicznych prowadzenia zabiegu iniekcji doszkliskowej, prezentowane wyniki przeglądów Li 2021 oraz Bande 2017 należy interpretować z ostrożnością;
 - w przeglądzie Li 2021 konflikt interesów został wskazany przez trzech z siedmiu autorów publikacji, natomiast w przeglądzie Bande 2017 nie zadeklarowano konfliktu interesów u żadnego z autorów;
 - w większości badań włączonych do obu przeglądów systematycznych iniekcja doszkliskowa była wykonywana u pacjentów z AMD (głównie postać wysiękowa) i innymi zwyrodnieniami płamki. W przypadku tych pacjentów terapia polega na systematycznym podawaniu leków doszkliskowo do chorego oka, w związku z tym może istnieć większa szansa na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W części publikacji autorzy obu przeglądów nie zidentyfikowali dominujących rozpoznań;
 - w przeglądzie Bande 2017 nie przeprowadzono analizy wrażliwości metaanalizowanych badań.

5.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa wykonania procedury iniekcji doszkliskowej

Na podstawie ChPL leków podawanych doszkliskowo

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące²¹ oraz najcięższe działania niepożądane potencjalnie związane z produktem leczniczym lub/i z procedurą wstrzyknięcia leku do ciała szklistego. W tym celu przeanalizowano charakterystyki produktów leczniczych leków zarejestrowanych do podania doszkliskowego w schorzeniach narządu wzroku dla dwóch grup leków:

²¹ Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- anty-VEGF: aflibercept, brolicizumab, ranibizumab,
- sterydy: deksametazon.

Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych leków wykorzystywanych w iniekcjach doszkliskowych w podziale na grupy leków.

Grupa leków	Działania niepożądane w podziale na:	
	bardzo częste i częste	najcięższe****
Anty-VEGF	krwotok spojówkowy, krwotok siatkówkowy, zmniejszoną ostrość widzenia, ból oka, zaćma, wzrost ciśnienia śródgałkowego, odłączenie ciała szklistego, męty w ciele szklistym, przekrwienie oka, zaburzenia widzenia, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, świąd oka. zapalenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej, zapalenie tęczówki, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, otarcie rogówki, zapalenie nosogardła, zakażenia pasożytnicze układu moczowego**, nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień), niedokrwistość, uczucie lęku, ból głowy, kaszel, nudności, ból stawów	ślepota, odwarstwienie siatkówki, zaćma, zaćma urazowa, krwotok do ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, wzrost ciśnienia śródgałkowego, przedarcie siatkówki, zapalenie wnętrza gałki ocznej, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym udar i zawał mięśnia sercowego) ***
Sterydy	zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma, wylew spojówkowy, nadciśnienie oczne, zaćma podtorebkowa, krwotok do ciała szklistego, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, męty ciała szklistego, zmętnienie ciała szklistego, zapalenie powiek, ból oka, fotopsja, obrzęk spojówek, przekrwienie spojówek, ból głowy	zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki, rozdarcie siatkówki

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Grupa leków	Działania niepożądane w podziale na:	
	bardzo częste i częste	najcięższe****

*Objaśnienia: * - działanie niepożądane obserwowane w populacji z wysiękową postacią AMD, ** - działanie niepożądane obserwowane w populacji z DME, *** - działanie niepożądane potencjalnie związane z ogólnoustrojową inhibicją VEGF; **** - brak określonego stopnia wg skali CTCAE w analizowanych ChPL.*

Źródła: ChPL Beovu 2022, ChPL Eylea 2022, ChPL Lucentis 2022, ChPL Ozurdex 2021

Notatki bezpieczeństwa – związane z wyrobami medycznymi stosowanymi do iniekcji doszkliskowych

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, ukierunkowanej na odnalezienie informacji wiążących się z technicznymi aspektami wykonania iniekcji doszkliskowej, przeprowadzono wyszukanie na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL i FDA).

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL i FDA) odnaleziono dwie notatki bezpieczeństwa oraz cztery komunikaty dotyczących bezpieczeństwa stosowania wyrobów medycznych lub produktów leczniczych do iniekcji doszkliskowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową treść ww. notatek i komunikatów.

Tabela 20. Komunikaty i notatki bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych i wyrobów medycznych używanych do iniekcji doszkliskowych.

Produkt leczniczy/wyrób medyczny	Treść komunikatów/ notatek bezpieczeństwa
Zestaw okulistyczny L&R Kitpack/Raucoset zawierający strzykawkę lub igły B.Braun	<p>Dnia 18 lutego 2021 firma Lohmann & Rauscher GmbH & Co.KG (L&R) opublikowała pilną notatkę bezpieczeństwa dla sterylnych zestawów okulistycznych L&R Kitpack/Raucoset zawierających strzykawkę lub igły B.Braun do iniekcji doszkliskowych. W notatce zwrócono uwagę na opublikowane przez firmę B.Braun informacje dotyczące ww. wyrobów medycznych, które stanowiły zawartość wybranych zestawów sterylnych L&R Kitpack/Raucoset.</p> <p>Zgodnie z podanymi informacjami, ściśle określone strzykawki oraz igły nie były przeznaczone do iniekcji doszkliskowych.</p> <p>W przypadku medycznej potrzeby zastosowania wymienionych w notatce produktów do iniekcji doszkliskowej poza oficjalnie zarejestrowanymi wskazaniami terapeutycznymi, okulista wykonujący zabieg powinien uprzednio dokonać indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.</p> <p>Wymienione produkty zostały poddane natychmiastowej kwarantannie w magazynie producenta. Podjęto decyzję, że strzykawki firmy B.Braun nie będą wchodziły w skład okulistycznych zestawów Kitpack/Raucoset do iniekcji doszkliskowej. Do pozostałych zestawów Kitpack/Raucoset dostępnych w magazynach firmy Lohmann & Rauscher zostały dołączone "naklejki ostrzegawcze" informujące, że strzykawki B.Braun nie należy stosować do iniekcji doszkliskowych.</p> <p>[L&R 2021]</p>
Wyrób medyczny Matoset firmy TZMO.S.A	<p>Dnia 31 marca 2021 firma TZMO opublikowała notatkę bezpieczeństwa dla wyrobu medycznego Matoset. Poinformowano o potencjalnym ryzyku związanym z użytkowaniem strzykawek oraz igieł stanowiących komponenty składowe wyrobów Matoset. Poinformowano, że komponenty o określonych numerach nie były badane w zakresie śródgąłkowego podania produktów. Ze względu na olej sylkonowy stosowany w procesie produkcji igieł i strzykawek, przy stosowaniu tych wyrobów do iniekcji doszkliskowej istnieje ryzyko powstania "mętów" w polu widzenia, stanów zapalnych gałki ocznej lub podrażnień w wyniku powstania kropelek oleju silikonowego w ciele szklistym.</p> <p>W przypadku medycznej potrzeby zastosowania produktów do iniekcji doszkliskowych lekarz prowadzący wykonujący zabieg powinien uprzednio dokonać indywidualnej oceny korzyści i ryzyka oraz poinformować pacjenta o potencjalnym ryzyku.</p> <p>Wystosowano prośbę o niestosowanie ww. produktów do iniekcji doszkliskowej.</p> <p>[TZMO 2021]</p>
Produkt leczniczy Ozurdex firmy Allergan Pharmaceuticals Ireland	<p>W dniu 19 października 2018 roku firma Allergan produkująca preparat Ozurdex wydała oświadczenie, że podczas rutynowej kontroli przeprowadzonej w ramach procesu wytwarzania, wykryto cząsteczkę sylikonu o średnicy ok. 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach Ozurdex 700 mg. Wadą tą dotknięte były niektóre serie produktu Ozurdex, które zostały uprzednio wprowadzone do obrotu na terenie UE. Potwierdzono, że zanieczyszczenie pochodziło z rękawa igły, który stanowi integralną część produktu.</p> <p>Potencjalne ryzyko związane z wstrzyknięciem cząsteczki sylikonu do ciała szklistego obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przesłonięcie pola widzenia przez cząsteczkę (nie oczekuje się, żeby cząsteczka sylikonu uległa rozpadowi, w związku z czym pozostanie trwale w komorze ciała szklistego, chyba że zostanie usunięta. Może ona przemieszczać się w polu widzenia i zachowywać się podobnie jak endogenne zmętnienia ciała szklistego, tzw. męty).

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Produkt leczniczy/wyrób medyczny	Treść komunikatów/ notatek bezpieczeństwa
	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie wewnątrzgałkowe (zalecane jest monitorowanie pacjentów w kierunku zapalenia wewnątrzgałkowego podczas rutynowych badań oka). • Działanie niepożądane ze strony rogówki (u pacjentów z otworem między odcinkiem przednim a tylnym oka, cząsteczka sylkonu potencjalnie może przemieścić się do komory przedniej oka. Prawdopodobieństwo przemieszczenia się jest niskie, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości, zatem należy monitorować pacjenta w kierunku działań niepożądanych ze strony rogówki). <p>Z uwagi na brak odpowiednich informacji ryzyko związane z wprowadzeniem sylkonu wraz implantem do ciała szklistego nie zostało dokładnie określone. W przypadku niektórych pacjentów pilna potrzeba zastosowania implantu Ozurdex i korzyści związane z jego wstrzyknięciem mogą przeważać nad ogólnym ryzykiem wstrzyknięcia produktu, wliczając w to dodatkowe potencjalne ryzyko związane ze wstrzyknięciem cząsteczki sylkonu.</p> <p>[Allergan 2018]</p>
Produkt leczniczy firmy Guardian Pharmacy Services zawierający acetonid triamcynolonu i moksyflokscynę	<p>W dniu 28 lipca 2017 r. FDA poinformowało pracowników służby zdrowia o zgłoszeniach zdarzeń niepożądanych dotyczących co najmniej 43 pacjentów, którym wstrzyknięto do ciała szklistego preparat firmy Guardian Pharmacy Services zawierający acetonid triamcynolonu i moksyflokscynę. Pacjenci doświadczali różnych objawów, w tym upośledzenia wzroku, słabego widzenia w nocy, utraty percepcji kolorów i znacznego zmniejszenia najlepiej skorygowanej ostrości wzroku i pól widzenia. W ramach dochodzenia w sprawie tych niepożądanych zdarzeń FDA zebrała i przetestowała próbki produktu w celu analizy ilościowej i jakościowej oraz oceny wpływu sterylizacji w autoklawie i son kacji stosowanej w procesie produkcji, na stabilność produktu leczniczego</p> <p>Dochodzenie ujawniło wysoką zawartość środka powierzchniowo czynnego poloksameru 407 przekraczającą normy FDA dla produktów okulistycznych. Wykazano również obecność potencjalnych produktów rozkładu ww. substancji w produkcie leczniczym.</p> <p>[FDA 2018]</p>
Produkt leczniczy firmy Imprimis Pharmaceutical zawierający triamcynolon moksyflokscynę i wankomycynę	<p>W dniu 14 sierpnia 2017 r. FDA otrzymała raport o zdarzeniach niepożądanych od lekarza, dotyczący pacjenta, u którego zdiagnozowano obustronne krwotoczne okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki (HORV) po iniekcji doszkliskowej preparatu triamcynolonu, moksyflokscyny i wankomycyny (TMV). Preparat TMV został wyprodukowany przez Imprimis Pharmaceutical.</p> <p>Krwotoczne okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki (HORV) jest rzadkim, potencjalnie skutkującym utratą wzroku powikłaniem pooperacyjnym, które zaobserwowano u dziesiątek pacjentów, którzy otrzymywali iniekcje doszkliskowe preparatów wankomycyny po operacji zaćmy.</p> <p>Wielu okulistów stosuje wankomycynę wewnątrzgałkowo podczas operacji zaćmy w celu zapobiegania pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej. FDA nie posiada informacji o żadnych odpowiednio kontrolowanych badaniach wykazujących bezpieczeństwo i skuteczność wankomycyny podawanej doszkliskowo w zapobieganiu zapaleniu wnętrza gałki ocznej. Brak jest zatwierdzonego przez FDA preparatu wankomycyny do iniekcji doszkliskowej.</p> <p>[FDA 2017]</p>
Produkt leczniczy Lucentis firmy Novartis Pharma	<p>Komunikat z dnia 14 lutego 2011 roku skierowany do lekarzy okulistów, dotyczący przypadków niedrożnych igieł w niektórych opakowaniach leku Lucentis.</p> <p>Firma Novartis Pharma otrzymała pewną liczbę zgłoszeń, dotyczących wadliwego działania elementów zestawu do wstrzyknięć leku Lucentis 0,5 mg/0,05 ml w postaci roztworu do wstrzyknięć doszkliskowych. Zgłoszenia te nie dotyczyły fiolek z lekiem Lucentis, a wyłącznie igieł do wstrzyknięć Microlance 3 wytwarzanych przez firmę Becton-Dickinson, dołączonych do opakowania. Zgłoszenia dotyczyły przypadków niedrożności igieł, stwierdzanych podczas wykonywania czynności przygotowawczych przed podaniem leku.</p> <p>Po zastosowaniu leku Lucentis o numerach serii, dla których zgłaszano zwiększoną częstość występowania niedrożności igieł odnotowano trzy przypadki bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w których jednocześnie zgłoszono niedrożność igieł. Mimo, iż ryzyko zanieczyszczenia na skutek wymiany igieł jest bardzo małe, istnieje związek czasowy pomiędzy tymi przypadkami a niedrożnością igieł znajdujących się w opakowaniach leku. Z tego względu nie można było wykluczyć, że pewną rolę odegrały tu dodatkowe czynności wykonywane podczas wymiany wadliwych igieł na nowe.</p> <p>Badanie pierwotnej przyczyny problemu przeprowadzone przez wytwórcę igieł, firmę Becton Dickinson wykazało, że niedrożność igieł ma związek z obecnością resztek żywicy epoksydowej. Materiał ten jest używany do przytwierdzenia igły do plastikowego łącznika.</p> <p>[Lucentis 2011]</p>

W odnalezionych sześciu dokumentach, jeden z komunikatów bezpieczeństwa dotyczył wyrobów medycznych (igieł, strzykawk) i ryzyka związanego z ich stosowaniem do iniekcji doszkliskowej (zestaw okulistyczny L&R Kitpack/Raucoset). Dwa komunikaty dotyczyły obecności zanieczyszczeń mechanicznych zidentyfikowanych w igłach (wyrób medyczny Matoset, zestaw do wstrzyknięć leku Lucentis). Dwa pozostałe komunikaty dotyczyły produktów leczniczych, w których wykryto zanieczyszczenia mechaniczne (produkt leczniczy Ozurdex z deksametazonem) oraz chemiczne (produkt leczniczy zawierający acetonid triamcynolonu i moksyflokscynę). We wszystkich wymienionych przypadkach podmioty odpowiedzialne wdrożyły odpowiednie działania naprawcze.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Ponadto jeden z odnalezionych dokumentów dotyczył zdarzeń niepożądanych występujących po podaniu do ciała szklistego produktu leczniczego zawierającego triamcynolon, moksyflokscynę i wankomycynę.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iniekcji doszkliskowych u pacjentów ze schorzeniami w obrębie gałki ocznej, dokonano przeszukiwania systematycznego w bazach publikacji medycznych MEDLINE via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a.

Przeegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 14.04.2022 r. odnaleziono 328 publikacji, z czego 320 odrzucono na pierwszym etapie selekcji. Kolejnych siedem badań odrzucono w dalszym etapie przeglądu ze względu na fakt, iż nie zawierały wyników analiz ekonomicznych lub dotyczyły porównania aspektów ekonomicznych terapii lekami w obrębie jednej grupy terapeutycznej. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności). Wyszukiwanie ukierunkowano na odnalezienie przeglądów systematycznych i metaanaliz łączących wyniki analiz ekonomicznych odnoszących się do podawania metodą iniekcji doszkliskowej poszczególnych grup leków, ze szczególnym uwzględnieniem warunków ich wykonywania (gabinet zabiegowy vs. sala operacyjna).

Ostatecznie do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny dotyczący populacji pacjentów z retinopatią cukrzycową (DR) – Maniadakis 2019, opisany w poniższej tabeli. Wartości kosztów wymienione w publikacji podano również w złotych, przeliczając oryginalne wartości wg kursu średniego NBP na dzień 25.04.2022 r.²²

Tabela 21. Wyniki włączonego przeglądu analiz ekonomicznych.

Badanie	Wyniki												
<p>Maniadakis 2019</p> <p>Kraj: Grecja, Włochy, Brytania</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego</p>	<p>Cel: Ocena efektywności kosztowej metod terapeutycznych (terapia anty-VEGF, sterydowej, laseroterapii oraz witrektomii) u pacjentów z retinopatią cukrzycową.</p> <p>Metodyka: Przegląd został przeprowadzony w oparciu o wytyczne PRISMA (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>). Przeszukano elektroniczne bazy publikacji medycznych PubMed, EMBASE, Cochrane, HEED (Health Economic Evaluations Database) oraz CRD (Central Repository Domain) przy użyciu z góry określonych słów kluczowych. Autorzy do przeglądu włączali recenzowane publikacje anglojęzyczne, w których prezentowano wyniki pełnej oceny ekonomicznej metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu retinopatii cukrzycowej (DR, ang. <i>diabetic retinopathy</i>). Wyszukiwanie uzupełniono dodatkowo o przeszukanie bibliografii włączonych badań.</p> <p>W syntezie jakościowej uwzględniono ogółem siedemnaście publikacji (jedno badanie opłacalności, piętnaście badań użyteczności kosztów i jedna analiza minimalizacji kosztów na podstawie rzeczywistych danych).</p> <p>1. Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR)</p> <p>Wyniki. Włączono trzy analizy ekonomiczne dotyczące leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (Lin 2018, Hutton 2017, Lin 2016), których charakterystykę oraz wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p>Wszystkie trzy badania zostały przeprowadzone w USA i uwzględniały koszty bezpośrednie z perspektywy płatnika. Badania przeprowadzono na podstawie danych DRCRN (ang. <i>Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</i>). Jednym z czynników różnicujących wyniki była obecność lub braku cukrzycowego obrzęku płamki DME.</p> <p>Tabela 1. Charakterystyka oraz wyniki badań dotyczące leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Metodologia</th> <th>Opcje leczenia</th> <th>Koszty</th> <th>Główne pkt. końcowe</th> <th>Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lin 2018* USA</td> <td>Analiza użyteczności kosztów</td> <td>Wczesna PPV vs PRP vs 0,3 mg IVR</td> <td>Bezpośrednie medyczne i niemedyczne</td> <td>Koszt, QALY, koszt/QALY</td> <td> <p>Koszt/QALY – w horyzoncie dwuletnim:</p> <p>PRP: 708 231 zł (163 988 USD)</p> <p>IVR: 1 887 281 zł (436 992 USD)</p> <p>PPV: 782 325 zł (181 144 USD)</p> <p>Koszt/QALY – w horyzoncie dożywotnim:</p> <p>PRP: 266 448 zł (61 695 USD)</p> <p>IVR: 1 461 257 zł (338 348 USD)</p> <p>PPV: 276 153 zł (63 942 USD)</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Metodologia	Opcje leczenia	Koszty	Główne pkt. końcowe	Wyniki	Lin 2018* USA	Analiza użyteczności kosztów	Wczesna PPV vs PRP vs 0,3 mg IVR	Bezpośrednie medyczne i niemedyczne	Koszt, QALY, koszt/QALY	<p>Koszt/QALY – w horyzoncie dwuletnim:</p> <p>PRP: 708 231 zł (163 988 USD)</p> <p>IVR: 1 887 281 zł (436 992 USD)</p> <p>PPV: 782 325 zł (181 144 USD)</p> <p>Koszt/QALY – w horyzoncie dożywotnim:</p> <p>PRP: 266 448 zł (61 695 USD)</p> <p>IVR: 1 461 257 zł (338 348 USD)</p> <p>PPV: 276 153 zł (63 942 USD)</p>
Badanie	Metodologia	Opcje leczenia	Koszty	Główne pkt. końcowe	Wyniki								
Lin 2018* USA	Analiza użyteczności kosztów	Wczesna PPV vs PRP vs 0,3 mg IVR	Bezpośrednie medyczne i niemedyczne	Koszt, QALY, koszt/QALY	<p>Koszt/QALY – w horyzoncie dwuletnim:</p> <p>PRP: 708 231 zł (163 988 USD)</p> <p>IVR: 1 887 281 zł (436 992 USD)</p> <p>PPV: 782 325 zł (181 144 USD)</p> <p>Koszt/QALY – w horyzoncie dożywotnim:</p> <p>PRP: 266 448 zł (61 695 USD)</p> <p>IVR: 1 461 257 zł (338 348 USD)</p> <p>PPV: 276 153 zł (63 942 USD)</p>								

²² [Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny \(nbp.pl\)](http://nbp.pl) data dostępu: 25.04.2022 r.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Badanie	Wyniki				
Hutton 2017** USA	Analiza użyteczności kosztów	0,5 mg IVR vs PRP	Bezpośrednie medyczne (koszty postępowania medycznego i terapeutycznego)	Koszt, QALY, ICER	iCpQ – dla populacji PDR z DME: IVR vs PRP: 239 987 zł (55,568 USD) iCpQ – dla populacji PDR bez DME: IVR vs PRP: 2 863 269 zł (662 978 USD)
Lin 2016*** USA	Analiza użyteczności kosztów	PRP vs 0,5 mg IVR, 0,3 mg IVR, IVB	Bezpośrednie medyczne i niemedyczne	Koszt, QALY, koszt/QALY, koszt/linię leczenia, zaoszczędzone koszty w linii leczenia	<u>Koszt/QALY – w horyzoncie dwuletnim:</u> PRP: 34 499 zł (7 988 USD) IVR: 82 705 zł (19 150 USD) IVB: 58 511 zł (13 548 USD) IVB: 25 325 zł (5 864 USD) <u>Koszt/QALY – w horyzoncie dożywotnim:</u> PRP: 103 673 zł (24 005 USD) IVR: 709 838 zł (64 360 USD) IVB: 206 935 zł (47 915 USD)

Objaśnienia: * - dotyczy pacjentów z PDR bez współistniejącego DME, ** - dotyczy pacjentów z PDR z lub bez DME, *** - dotyczy pacjentów z PDR bez informacji o współistnieniu DME.

Skróty: PDR- proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, DME – cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema), IVR – iniekcja doszkliskowa ranibizumabu, IVB – iniekcja doszkliskowa bewacyzumabu, QALY - długość życia skorygowana o jakość (ang. quality-adjusted life year), ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio), iCpQ – koszt inkrementalny/QALY (ang. incremental cost per QALY), PRP – fotokoagulacja panretinalna, PPV – witektoomia pars plana.

W badaniu Lin 2018 porównano witektoomię, fotokoagulację oraz iniekcję doszkliskową ranibizumabu u pacjentów cierpiących na PDR bez DME. Witektoomia oraz laseroterapia wykazała podobne koszty/QALY zarówno w perspektywie krótko- i długoterminowej (PPV: 782 325 zł i 276 153 zł, PRP: 708 231 zł i 266 448 zł). Znacząco wyższe koszty uzyskania QALY odnotowano dla leczenia przy pomocy IVR (koszty/QALY odpowiednio 1 887 281 zł i 1 461 257 zł w perspektywie krótko- i długoterminowej).

W badaniu Hutton 2017 rozważano koszt leczenia PDR doszkliskowymi wstrzyknięciami ranibizumabu (IVR) w porównaniu z laseroterapią. Odnotowano różne wyniki w zależności od obecności lub braku DME. Dla pacjentów z DME koszt inkrementalny/QALY (IVR vs laseroterapia) wyniósł 239 987 zł i mieścił się w powszechnie przyjętym w Stanach Zjednoczonych zakresie opłacalności (w przeliczeniu na złotówki: 215 940 – 647 820 zł). Leczenie retinopatii cukrzycowej bez DME, za pomocą IVR okazało się nieopłacalne w porównaniu z fotokoagulacją laserową (koszt inkrementalny/QALY wyniósł 2 863 269 zł).

W badaniu Lin 2016 porównano efektywność kosztową i użyteczność kosztową leczenia pacjentów z PDR za pomocą laseroterapii, iniekcji doszkliskowych ranibizumabu lub bewacyzumabu. Stwierdzono, że obie opcje terapeutyczne znajdują się poniżej przyjętego górnego progu opłacalności dla kosztu inkrementalnego/QALY, a terapia PRP jest tańsza niż dwuletnia terapia IVR (koszt lasera/QALY: 34 499 zł, koszt IVR/QALY: 82 705 zł). Wykazano, że zastąpienie ranibizumabu bewacyzumabem może przynieść 69% redukcji kosztów/QALY (dla dwuletniej terapii IVB: koszt/QALY wyniósł 25 325 zł). W badaniu podano również dane szacunkowe dotyczące czasu życia w oparciu o założenie, że terapia anty-VEGF będzie podawana przez całe życie, co dwa lata (z wyjątkiem pierwszych dwóch lat terapii). Koszt/QALY w całym okresie terapii oszacowano na 103 673 zł za fotokoagulację, 709 838 zł za IVR i 206 935 zł za IVB. Na tej podstawie stwierdzono, że koszty terapii IVR nie mogą znajdować się poniżej przyjętych progów akceptacji.

2. Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)

Wyniki. Do przeglądu włączono 13 badań dotyczących leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME) w tym 11 badań użyteczności kosztów (Stein 2013, Sharma 2000, Regnier 2015, Pershing 2014, Mitchell 2012, Haig 2016, Cutino 2015, Chalk 2014, Brown 2015, Ross 2016, Kourlaba 2016), jedno badanie opłacalności (Dewan 2012) i jedno badanie minimalizacji kosztów (Ch'ng 2018). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę oraz wyniki włączonych badań.

Tabela 2. Charakterystyka oraz wyniki włączonych badań.

Badanie	Metodologia	Opcje leczenia	Koszty	Główne pkt. końcowe	Wyniki
Ch'ng 2018 UK	Analiza minimalizacji kosztów	Implant fluocynolonowy (FAC) vs. Inne metody leczenia	Bezpośrednie medyczne	Koszt	<u>Oszczędność kosztów przy FAC:</u> - uwzględniając leczenie jaskry: 5 858 zł (1 064 £) - z wyłączeniem leczenia jaskry: 14 347 zł (2 606 £)
Haig 2016 Kanada	Analiza użyteczności kosztów	IVR, IVR+L vs L	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY	<u>koszt inkrementalny/QALY (iCpQ):</u> IVR vs L: 83 101 zł (24 494 USD) IVR+L vs L: 123 542 zł (6,414 USD)
Kourlaba 2016 Grecja	Analiza użyteczności kosztów	IVR PRN, IVR T&E vs IVA	Bezpośrednie	Koszt, QALY, ICER, NMB	IVR zdominował IVA - NMB dla IVR PRN: 18 488 zł (3 984 €), - NMB dla IVR T&E: 5 931 zł (1 278 €)
Ross 2016 USA	Analiza użyteczności kosztów	2 mg IVA, 1,25 mg IVB, vs 0,3 mg IVR	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	<u>iCpQ – w perspektywie rocznej:</u> IVA vs IVB: 4 793 868 zł (1 110 000 USD) IVR vs IVB: 7 471 524 zł (1 730 000 USD) IVA vs IVR: 2 798 582 zł (648 000 USD)

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Badanie	Wyniki				
					iCpQ – w perspektywie dziesięcioletniej: IVA vs IVB: 1 507 261 zł (349 000 USD) IVR vs IVB: 2 720 844 zł (630 000 USD) IVA vs IVR: 876 716 zł (203 000 USD)
Regnier 2015 UK	Analiza użyteczności kosztów	0,5 mg IVR PRN, IVR T&E vs 2 mg IVA	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER, NMB	IVR PRN i T&E dominują nad IVA. NMB: IVR PRN: 37 261 zł (6 768 £) IVR T&E: 21 658 zł (3 934 £) <i>Gotowość do zapłaty (WTP) wynosi w Wielkiej Brytanii w przeliczeniu na złotówki: 110 108 zł (20 000 £)</i>
Cutino 2015 USA	Analiza użyteczności kosztów	Implant fluocynolonu (FAC) vs. pozorowane wszczępienie implantu (sham)	Bezpośrednie i pośrednie	Koszt, QALY, ICER	iCpQ implantu FAC vs implant pozorowany: 167 410 zł (38 763 USD) przy założeniu, iż leczenie jednego oka będzie u 40% pacjentów
Brown 2015 USA	Analiza użyteczności kosztów	0,3 mg IVR vs iniekcja pozorowana (sham)	Bezpośrednie medyczne i niemedyczne oraz pośrednie	Koszt, QALY, ICER	iCpQ IVR: - w perspektywie społecznej: 133 049 zł (30 807 USD) - w perspektywie bezpośredniej medycznej/niemedycznej: 19 810 zł (4 587 USD) - w perspektywie bezpośredniej medycznej: 243 304 zł (56 336 USD)
Pershing 2014 USA	Analiza użyteczności kosztów	Brak leczenia, IVR (0,3 mg), T (4 mg), L, L+IVR, vs L+T 1,25 mg IVB vs IVR, IVA (2 mg i 0,5 mg) vs T	Bezpośrednie medyczne i pośrednie	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - w perspektywie rocznej: L+IVR vs L+T: 53 596 zł (12 410 USD) inne terapie są zdominowane. - w perspektywie dożywnotnej: L+IVR vs L+T: 105 711 zł (26 467 USD) inne terapie są zdominowane iCpQ: IVR+L vs IVB+L: 1 511 500 zł (3,5 mln USD) IVA vs 2 mg T: 101 574 zł (23 519 USD) IVA vs 0,5 mg T: 15 617 zł (3 616 USD)
Chalk 2014 UK	Analiza użyteczności kosztów	1,25 mg IVB vs L	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: IVB vs L: 281 777 zł (51 182 £)
Stein 2013 USA	Analiza użyteczności kosztów	L+IVR, L+IVB, L+T vs laseroterapia (L)	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - L+IVR vs L: 388 273 zł (89 903 USD) - L+IVB vs L: 48 103 zł (11 138 USD) Terapia L+T została zdominowana przez L
Mitchell 2012 UK	Analiza użyteczności kosztów	0,5 mg IVR, IVR + L vs L	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - IVR vs L: 132 284 zł (24 028 £) - IVR + L vs L: 198 778 zł (36 106 £)
Dewan 2012 USA	Analiza efektywności kosztów	S+L, 0,5 mg IVR + szybki laser (prompt L), IVR + laser odroczone, T+L (porównanie „każdy z każdym”)	Bezpośrednie medyczne	Koszt, polepszenie ostrości wzroku o kolejną literę* (zyskana litera), ICER	ICER: - S+L vs T+L: 1 697 zł/literę (393 USD/literę) - IVR+ szybki L vs S+L: 25 667 zł/literę (5 943 USD/literę) - IVR+ L odroczone vs IVR + szybki L: 86 zł/literę (20 USD/literę) Oko z pseudofakia: - T+L vs IVR+ L odroczone: 63 443 zł/literę (14 690 USD/literę) S+L oraz IVR+prompt L były zdominowane przez inne terapie
Sharma 2000 USA	Analiza użyteczności kosztów	Fotokoagulacja laserowa grid vs brak leczenia	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - fotokoagulacja vs brak leczenia: 15 785 zł (1 910 USD)

Objaśnienia: * - w badaniu ostrości wzroku za pomocą tablicy ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Skróty: AEs - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), FAC implant fluocynolonowy, IVR – iniekcja doszkliskowa ranibizumabu, IVB – iniekcja doszkliskowa bewacyzumabu, IVA- iniekcja doszkliskowa afliberceptu, L – laseroterapia, QALY - długość życia skorygowana o jakość (ang. quality-adjusted life year), ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio), iCpQ – koszt inkrementalny/QALY (ang. incremental cost per QALY), PRN – schemat dawkowania; w razie potrzeby (łac. pro re nata), S – terapia pozorowana (ang. sham), T&E - schemat dawkowania; lecz i wydłużaj (ang. treat & extend), NMB - korzyść pieniężna netto (ang. net monetary benefit), WTP - gotowość do zapłaty, próg opłacalności, użyteczności kosztowej (ang. willingness to pay), T – tramcynolon podany doszkliskowo

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Badanie	Wyniki												
	<p>W badaniu Sharma 2001 porównano leczenie DME za pomocą fotokoagulacji laserowej z brakiem leczenia i stwierdzono wzrost QALY na poziomie 0,236 oraz inkrementalny koszt/ QALY wynoszący 15 785 zł. Wykazano zatem, że fotokoagulacja laserem jest bardzo opłacana, jednakże badanie Pershing 2014 wykazało, że terapia laserem generuje podobne koszty i QoL (ang. <i>quality of life</i>) jak zaniechanie terapii.</p> <p>W trzech badaniach (Haing 2016, Mitchell 2012, Pershing 2014) wykazano, że monoterapia laserowa jest mniej korzystna ekonomicznie w stosunku do monoterapii IVR lub IVR w połączeniu z laseroterapią. Badanie Haing 2016 przeprowadzone w Kanadzie dało wynik iCpQ (koszty inkrementalne/QALY) na poziomie 83 101 zł dla IVR w porównaniu z monoterapią laserem i iCpQ dla IVR z laseroterapią w porównaniu z monoterapią laserem – 123 542 zł. Na podstawie wyników z ww. badania można stwierdzić, że terapia skojarzona IVR z laserem jest bardziej efektywna kosztowo niż laseroterapia.</p> <p>Brytyjskie badanie Mitchell 2012 dało wynik iCpQ na poziomie: 132 284 zł dla IVR w porównaniu z laseroterapią, 198 778 zł dla IVR w skojarzeniu z laseroterapią w porównaniu z monoterapią laserem.</p> <p>W badaniu Pershing 2014 wszystkie terapie, z wyjątkiem monoterapii laserowej, znacznie obniżyły koszty, a wszystkie terapie, z wyjątkiem monoterapii triamcynolonem, zwiększyły QALY. Leczenie laserowe z IVR przyniosło największe korzyści przy ICER wynoszącym 53 596 zł na QALY (w porównaniu z leczeniem laserem wraz z triamcynolonem). W tym samym badaniu iniekcja anti-VEGF przyniosła więcej korzyści zdrowotnych przy niższych kosztach niż monoterapia laserowa, monoterapia triamcynolonem i brak leczenia, i wydawały się bardziej opłacalne w połączeniu z leczeniem laserowym niż w monoterapii, ponieważ monoterapia była nieco mniej skuteczna i nieco droższa. Monoterapia laserowa i monoterapia triamcynolonem były mniej skuteczne i bardziej kosztowne niż terapia skojarzona.</p> <p>W innym amerykańskim badaniu (Stein 2013) iCpQ dla terapii skojarzonej IVR z laserem vs monoterapia laserem oszacowano na 388 273 zł, a wartość iCpQ dla IVB w połączeniu z laserem vs monoterapią laserem oszacowano na 48 103 zł. W związku z powyższym z badania wynika, że laser może być preferowaną opcją terapeutyczną wobec terapii skojarzonej IVR z laseroterapią tyko dla progów gotowości do zapłaty WTP (ang. <i>willingness to pay</i>) poniżej 215 940 zł/QALY.</p> <p>W tym samym badaniu wykazano, że terapia skojarzona lasera z iniekcją doszkliskową triamcynolonu została zdominowana przez terapię laserem wraz z iniekcjami doszkliskowymi leków z grupy anti-VEGF, głównie ze względu na występujące zdarzenia niepożądane. Bewacyzumab wykazuje najniższy koszt spośród dostępnych leków anti-VEGF.</p> <p>W dwóch badaniach porównano niebiodegradowalny implant fluocynolonu z pozorowanym wszczepieniem implantu (Cutino 2015) lub z brakiem leczenia (Ch'ng 2018). W amerykańskim badaniu Cutino 2015 wykazano, że implant fluocynolonu to opłacalne leczenie pacjentów z DMO, zarówno z punktu widzenia opieki zdrowotnej, jak i społeczeństwa, z oczekiwanym iCpQ wynoszącym 167 410 zł.</p> <p>Oszczędności kosztów (w 3-letnim horyzoncie czasowym) wykazano również, gdy pacjenci z opornym na leczenie DMO zostali przedstawieni na fluocynolon (14 347 zł), oraz gdy weźmie się pod uwagę leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, które jest częstym zdarzeniem niepożądanym, oszczędności są mniejsze i wynoszą 5 858 zł (Ch'ng 2018).</p> <p>Dla oczu fakijnych laseroterapia połączona z iniekcją triamcynolonu nie wypadła korzystnie w porównaniu z iniekcją pozorowaną połączoną z laserem. Przyjęte standardy opłacalności może spełniać iniekcja doszkliskowa ranibizumabu z laserem odroczone. Jednak w przypadku oczu z pseudofakią, najbardziej opłacalną opcją w I linii leczenia okazała się terapia triamcynolonem (Dewan 2012). W przypadku tej grupy chorych iniekcje pozorowane połączone z laseroterapią oraz iniekcje doszkliskowe ranibizumabu w połączeniu z laserem zostały zdominowane. ICER dla triamcynolonu w połączeniu z laserem w porównaniu do IVR z odroczonego laserem wyniósł 63 443 zł/literę, jednak w badaniu nie przekształcono tego w QALY.</p> <p>Badanie Brown 2015 wykazało, że biorąc pod uwagę koszty bezpośrednie, pośrednie i społeczne, IVR zapewnia znaczny wzrost korzyści dla pacjentów, a także jest opłacalny dla pacjentów, społeczeństwa oraz ubezpieczycieli publicznych i prywatnych. Z perspektywy społecznej iCpQ wyniosło 133 049 zł, z bezpośredniej perspektywy medycznej/niemedycznej 19 810 zł oraz 243 304 zł z bezpośredniej perspektywy medycznej.</p> <p>Niektóre badania porównywały leki grupy anti-VEGF. W greckim badaniu Kourlaba 2016 oraz brytyjskim Regnier 2015 wykazano dla iniekcji doszkliskowych ranibizumabu (IVR) niższe koszty, więcej uzyskanych QALY oraz lepsze wyniki kliniczne niż dla iniekcji doszkliskowych afliberceptu (IVA). W szczególności w greckim badaniu IVR dominował w stosunku do IVA wykazując inkrementalny zysk netto (NMB) od 5 931 zł do 18 488 zł w zależności od przyjętego schematu dawkowania, przy progu opłacalności (WPT) wynoszącym 116 013 zł.</p> <p>W brytyjskim badaniu Regnier 2015 porównującym dwa schematy leczenia IVR z IVA udowodniono, że iniekcje doszkliskowe ranibizumabu, w porównaniu do iniekcji doszkliskowych afliberceptu, dają większe korzyści zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach całkowitych.</p> <p>Badanie Ross 2016 pokazało, że aflibercept i ranibizumab nie są opłacalne w porównaniu do bewacyzumabu w przypadku DME. We wcześniejszym badaniu Cha k 2014 porównującym iniekcje doszkliskowe bewacyzumabu do monoterapii laserem uznano, że IVB mogą nie być opłacalne przy WTP określonym przez NICE (iCpQ dla IVB vs L równe 281 777 zł).</p>												
	<p>3. Krwotok do ciała szklistego wtórny do DR</p> <p><u>Wyniki:</u> do przeglądu włączono jedno badanie użyteczności kosztów (Sharma 2001), scharakteryzowane w poniższej tabeli.</p> <p>Tabela 3. Charakterystyka oraz wyniki włączonego badania.</p> <table border="1" data-bbox="323 1868 1452 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="323 1868 440 1921">Badanie</th> <th data-bbox="440 1868 617 1921">Metodologia</th> <th data-bbox="617 1868 809 1921">Opcje leczenia</th> <th data-bbox="809 1868 967 1921">Koszty</th> <th data-bbox="967 1868 1125 1921">Główne pkt. końcowe</th> <th data-bbox="1125 1868 1452 1921">Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="323 1921 440 2000">Sharma 2001 USA</td> <td data-bbox="440 1921 617 2000">Analiza użyteczności kosztów</td> <td data-bbox="617 1921 809 2000">Wczesna PPV vs odroczone PPV</td> <td data-bbox="809 1921 967 2000">Bezpośrednie medyczne</td> <td data-bbox="967 1921 1125 2000">Koszt, QALY, ICER</td> <td data-bbox="1125 1921 1452 2000">iCpQ: - wczesna PPV vs odroczone PPV: 8 249 zł (1 910 USD)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Metodologia	Opcje leczenia	Koszty	Główne pkt. końcowe	Wyniki	Sharma 2001 USA	Analiza użyteczności kosztów	Wczesna PPV vs odroczone PPV	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - wczesna PPV vs odroczone PPV: 8 249 zł (1 910 USD)
Badanie	Metodologia	Opcje leczenia	Koszty	Główne pkt. końcowe	Wyniki								
Sharma 2001 USA	Analiza użyteczności kosztów	Wczesna PPV vs odroczone PPV	Bezpośrednie medyczne	Koszt, QALY, ICER	iCpQ: - wczesna PPV vs odroczone PPV: 8 249 zł (1 910 USD)								

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Badanie	Wyniki
	<p><i>Skróty: ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio), iCpQ – koszt inkrementalny/QALY (ang. incremental cost per QALY), PPV – witrektomia pars plana, QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. quality-adjusted life year)</i></p> <p>W badaniu Sharma 2001 analizowano opłacalność wczesnej witrektomii lub witrektomii odroczonej w leczeniu krwotoku do ciała szklistego w DR. Badanie to zostało przeprowadzone w USA z wykorzystaniem modelu Markowa dla hipotetycznej grupy pacjentów, z 55-letnim horyzontem czasowym. Badanie uwzględniało jedynie koszty bezpośrednie i wykazało zysk 0,41 QALY w ciągu życia hipotetycznego pacjenta, przy koszcie 8 249 zł za dodatkową QALY uzyskaną po wczesnej witrektomii w porównaniu z odroczoną witrektomią.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki za pomocą iniekcji doszkliskowych preparatów z grupy anti-VEGF (ranibizumabu i bewacyzumabu) mieści się w dopuszczalnych progach opłacalności, przy czym z ekonomicznego punktu widzenia iniekcje doszkliskowe bewacyzumabu są bardziej korzystne. Badania pokazują, że terapia skojarzona IVR lub IVB wraz z laseroterapią jest bardziej opłacalna niż monoterapia laserem. Monoterapia anti-VEGF również wypada korzystnie względem laseroterapii jednak w mniejszym stopniu. • Laseroterapia w skojarzeniu z iniekcjami doszkliskowymi ranibizumabu jest bardziej opłacalna niż w skojarzeniu z podaniem doszkliskowym triamcynolonu (z wyjątkiem leczenia DME w oczach pseudofakijnych). Ponadto implanty fluocynolonu są bardziej opłacalne od pozorowanego wszczępienia implantu oraz w leczeniu odpornej postaci DME. • W ki ku badaniach iniekcje doszkliskowe ranibizumabu podawane w schemacie PRN lub T&E zdominowały iniekcje doszkliskowe afliberceptu. Z drugiej strony IVR (podobnie jak IVA) w monoterapii lub z laserem nie wypadły korzystnie w porównaniu z IVB w monoterapii lub w skojarzeniu z laseroterapią.

Podsumowanie

Z wyników badań zawartych w przeglądzie Maniadakis 2019 wynika, że pomimo różnic metodologicznych we włączonych 17 analizach ekonomicznych, iniekcje doszkliskowe leków z grupy anti-VEGF wykazują opłacalność kosztową w leczeniu DME, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z laseroterapią. Ponadto badania wskazują, że implant fluocynolonowy również jest skuteczną i opłacalną opcją terapeutyczną w tym schorzeniu. Jednocześnie monoterapia laserowa nadal może być najbardziej opłacalną metodą leczenia PDR w przypadku braku DME, natomiast wczesna interwencja chirurgiczna jest opłacalna w przypadku wystąpienia powikłań w przebiegu retinopatii cukrzycowej.

Ograniczenia

Wobec powyższego przeglądu analiz ekonomicznych stwierdzono następujące ograniczenia:

- Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla iniekcji doszkliskowej w aspekcie opłacalności w warunkach wykonywania w sali zabiegowej (leczenie szpitalne) lub gabinecie zabiegowym (poradnia specjalistyczna).
- We włączonym do opracowania przeglądzie systematycznym Maniadakis 2019 nie analizowano aspektów związanych z miejscem i warunkami wykonania procedury iniekcji doszkliskowej.
- Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest konieczność opierania się na publikacji dotyczącej tylko jednego schorzenia (retinopatii cukrzycowej) oraz brak dostępnych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii w warunkach polskich.
- Nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych podchodzących w sposób przekrojowy do oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych doszkliskowo w innych schorzeniach narządu wzroku.

7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych procedury iniekcji doszkliskowej w innych krajach dokonano wyszukania wolnotekstowego na stronach internetowych następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz http://www.pcodr.ca,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/>,
- Szwajcaria – <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html>,
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>; <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>,
- Portugalia – <https://dre.pt/>,
- Litwa – <https://e-seimas.lrs.lt>,
- Estonia – <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>,
- Chorwacja – <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/>.

Ponadto dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym www.google.com). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25.04–02.05.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *intravitreal injection, injection intravitréenne, intravitreale injectie, intravitreale injektion, injeção intravítrea, intravitrealiné injekcija, intravitreaalne süstimine, intravitrealna injekcija, outpatient procedure, procédure ambulatoire, poliklinische procedure, ambulanter eingriff, procedimento ambulatoria, ambulatoriné procedura, ambulatoorne protseduur, ambulantni postupak, inpatient procedure, procédure d'hospitalisation, klinische procedure, klinisches verfahren, procedimento clínico, klinikiné procedura, kliniline protseduur, klinički postupak*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje dotyczące warunków realizacji procedury iniekcji doszkliskowej w Australii oraz w trzech europejskich krajach: Wielka Brytania (Anglia), Niemczech oraz w Norwegii. Wszystkie z wymienionych krajów charakteryzuje PKB per capita wyższe niż w Polsce (różnica PKB per capita jest większa niż 5%).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące organizacji iniekcji doszkliskowych w ww. krajach.

Tabela 22. Organizacja procedury iniekcji doszkliskowych ze środków publicznych w różnych krajach.

Kraj	Sposób realizacji świadczenia
Anglia	Procedura iniekcji doszkliskowej opisana jest w katalogu głównych procedur i interwencji NHS dla warunków szpitalnych oraz w katalogu dla warunków poza szpitalnych pod kodem „C79.4 Injection into vitreous body NEC”. [NHS outpatient 2020], [NHS inpatient 2019] Procedurę IVI wykonuje się również pod kodem “C89.3 Injection of therapeutic substance into posterior segment of eye” i może być realizowana w trybie hospitalizacji jednodniowej (ang. <i>day case procedures</i>) lub w trybie ambulatoryjnym (ang. <i>outpatient procedures</i>). [NICE 2018] Osobami uprawnionymi do wykonywania iniekcji są lekarze okuliści oraz pielęgniarki , przy czym pielęgniarka wykonująca iniekcje doszkliskowe musi mieć ukończony kurs pielęgniarstwa okulistycznego. [McLauchlan 2015]
Norwegia	Klasyfikacja procedury chirurgicznej NOMESCO: kod CKD05 (wstrzyknięcie do ciała szklistego) realizowana jest w ramach wizyty ambulatoryjnej (ang. <i>outpatient clinic</i>), opieki dziennej (ang. <i>day care</i>) lub opieki szpitalnej (ang. <i>in-hospital care</i>). [Kristiansen 2020]
Australia	Miejscem wykonywania iniekcji doszkliskowych jest gabinet okulistyczny , procedurę przeprowadza się w warunkach ambulatoryjnych w szpitalu lub w ramach chirurgii dziennej (w przypadku szpitali prywatnych). [MDFA_2022] Wg Królewskiego Australijskiego i Nowozelandzkiego Kolegium Okulistów procedura ‘C89.3 Injection of therapeutic substance into posterior segment of eye’ powinna być wykonywana przez okulistów w znieczuleniu miejscowym , z lub bez znieczulenia podspojówkowego, z wyjątkiem szczególnych okoliczności, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • oczopląs lub zaburzenia ruchu gałek ocznych; • upośledzenie funkcji poznawczych uniemożliwiające bezpieczne wstrzyknięcie do ciała szklistego bez sedacji; • pacjent w wieku poniżej 18 lat;

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Kraj	Sposób realizacji świadczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjent niezdolny do tolerancji iniekcji doszkliskowej jedynie w znieczuleniu miejscowym bez sedacji; lub • zapalenie wnętrza gałki ocznej lub inne zapalenie wymagające bardziej rozległego znieczulenia (np. okołogałkowego). [MBS 2022] <p>Publiczny system ubezpieczeń zdrowotnych w Australii (MEDICARE) pokrywa część kosztów związanych z iniekcją. [MDFA 2022]</p>
Niemcy	<p>Iniekcje doszkliskowe należą do zakresu usług świadczonych z rządowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych GKV. Istnieją kody EBM doszkliskowe podanie leków – do rozliczeń ambulatoryjnych i w upoważnionych szpitalach [KBV 2020]</p> <p>Na podstawie Umowy o zapewnieniu jakości IVI z dnia 1.10.2014 (wersja obowiązująca od 1 VII 2021)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wykonywanie i rozliczanie usług doszkliskowego podawania leków w ramach kontraktowej opieki medycznej możliwe jest wyłącznie po wydaniu licencji zatwierdzonej przez Stowarzyszenie Lekarzy Ustawowych Ubezpieczeń Zdrowotnych. Licencja jest wydawana lekarzowi spełniającemu określone wymagania, tj. specjalizacja w dziedzinie okulistyki, wykonanie niezależnej oceny co najmniej 250 angiografii fluorescencyjnych dna oka, niezależne wykonanie 100 zabiegów wewnątrzgałkowych (z wyłączeniem laseroterapii), uczestnictwo w co najmniej czterogodzinnym kursie IVI. 2. Umowa precyzuje również wymagania lokalowe, techniczne i higieniczne jakie muszą być zapewnione, aby świadczyć usługi z zakresu IVI – m.in. musi być zapewniona sala operacyjna (spełniająca wymagania zawarte w Umowie o zapewnieniu jakości dla chirurgii ambulatoryjnej, zgodnie z którą do wykonywania drobnych zabiegów inwazyjnych wystarczy sala zabiegowa).

Objaśnienia: NEC - niesklasyfikowany gdzie indziej (ang. not elsewhere classified), NSH - National Health Service, NOMESCO - Nordic Medico-Statistical Committee, GKV – Rządowy system ubezpieczeń zdrowotnych (niem. Gesetzliche Krankenversicherung), IVI – iniekcja doszkliskowa.

Na podstawie przedstawionych powyżej danych można stwierdzić, że we wszystkich wymienionych krajach procedura iniekcji doszkliskowej wykonywana jest przez uprawnionego lekarza okulistę, przy czym w niektórych państwach (tj. Anglia) iniekcje mogą być wykonywane również przez wykwalifikowaną pielęgniarkę. We wszystkich wymienionych krajach iniekcje do ciała szklistego są realizowane w szpitalach (w tym również w ramach leczenia jednego dnia) lub w warunkach ambulatoryjnych, na sali operacyjnej lub w gabinecie zabiegowym.

Ponadto eksperci kliniczni podkreślają, że zastosowanie i finansowanie ze środków publicznych iniekcji doszkliskowych, zarówno w terapii lekami z grupy anty-VEGF, jak i sterydoterapii, ma miejsce we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym: w krajach Unii Europejskiej (np. Włochy, Czechy, Wielka Brytania), Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie. Eksperci wskazali również, iż refundacji podlega pojedyncza iniekcja określonego leku (wyceniony jest lek i podanie).

8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniana procedura medyczna „Iniekcja doszkliskowa” (ICD-9 14.76), nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

8.1.1. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

RMZ. W obecnym wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS²³ w załączniku 3 w sekcji B. ujęte są cztery procedury iniekcyjne dedykowane do wykonywania w obrębie okolicy oka lub przedniego odcinka:

- iniekcja podspojówkowa (ICD-9: 10.91),
- wstrzyknięcie powietrza do komory przedniej oka (ICD-9: 12.921),
- wstrzyknięcie płynu do przedniej komory oka (ICD-9: 12.922),
- wstrzyknięcie leku do przedniej komory oka (ICD-9: 12.923),

dla których w warunkach realizacji świadczenia wymagane jest posiadanie poradni okulistycznej, gabinetu diagnostyczno-zabiegowego w lokalizacji oraz wyposażenie aparaturowe odpowiednie do wykonywanej procedury.

Warunki realizacji świadczeń okulistycznych zawarte w RMZ z zakresu AOS przedstawiono w szczegółach w rozdziale *Załączniki*.

Przywołane RMZ w § 5 ustęp 1. mówi, iż „w zakresie koniecznym do udzielania świadczeń gwarantowanych świadczeniodawca zapewnia świadczeniobiorcy nieodpłatnie: badania diagnostyczne oraz leki i wyroby medyczne”.

Zarządzenia Prezesa NFZ. Przedmiotowe procedury finansowane są ze środków publicznych, zgodnie z zasadami zał. 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.), w ramach grupy Z44, której wartość punktowa wynosi 310 pkt. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Procedury medyczne związane z wykonaniem iniekcji w obrębie narządu wzroku, ujęte w „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – grupy Z i PZ”, realizowanych w ramach AOS.

Ip.	Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod Grupy	Wartość punktowa	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych – świadczenia w zakresie:		
						leczenia AIDS	okulistyki	okulistyki dla dzieci
57.	10.91*	Iniekcja podspojówkowa	5.31.00.0000044	Z44**	310	x	x	x
74.	12.921*	Wstrzyknięcie powietrza do komory przedniej oka	5.31.00.0000044	Z44**	310	x	x	x
75.	12.922*	Wstrzyknięcie płynu do przedniej komory oka	5.31.00.0000044	Z44**	310	x	x	x
76.	12.923*	Wstrzyknięcie leku do przedniej komory oka	5.31.00.0000044	Z44**	310	x	x	x

Objaśnienia: * - dla każdej zrealizowanej procedury medycznej konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS; ** - procedury medyczne ujęte w charakterystyce grupy Z44 w randze 2, tzn. takie, które uwzględniana w procesie grupowania wyłącznie jednokrotnie.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.).

²³ Załącznik nr 3 pn.: „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku procedur zabiegowych i warunków ich realizacji” do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 ze zm.)

8.1.2. Programy lekowe i leczenie zamknięte

A. Programy lekowe

Obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W polskim systemie ochrony zdrowia możliwe jest podawanie leków za pomocą iniekcji doszkliskowej w ramach dwóch programów lekowych:

- B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, oraz
- B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Program lekowy B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) zapewnia systematyczne leczenie ranibizumabem, afliberceptem lub brolicizumabem, oraz kontrole okulistyczne z oceną czynnościową i morfologiczną siatkówki w badaniu OCT.

Z kolei nowy program lekowy B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0), wprowadzony do realizacji w lipcu 2021 r., zapewnia systematyczne leczenie afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem, jak również kontrole okulistyczne z oceną czynnościową i morfologiczną siatkówki w badaniu OCT.

Pacjenci zakwalifikowani do programów lekowych są leczeni bezpłatnie zgodnie z ustawą refundacyjną. Decyzję o kwalifikacji podejmuje lekarz w oparciu o wskazane kryteria włączenia do programu. Również kryteria zaprzestania leczenia są ściśle określone.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programów oraz wyłączenia pacjentów z programów lekowych w ramach, których leki podawane są w iniekcji doszkliskowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Kryteria kwalifikacji do programów oraz wyłączenia pacjentów z programów lekowych, w ramach których leki podawane są w iniekcji doszkliskowej.

Kryteria kwalifikacji/ wyłączenia	B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)	B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)
Substancje czynne wykorzystywane w programie lekowym	aflibercept, ran bizumab, brolicizumab	aflibercept, bewacyzumab, deksametazon w postaci implantu, ran bizumab
1. Kryteria kwalifikacji	1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT; 2) wiek powyżej 45. roku życia; 3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); 4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 6) brak dominującego zaniku geograficznego; 7) brak dominującego wylewu krwi; 8) 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). Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1) obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza); 2) Wiek powyżej 18 roku życia; 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 5) Stężenie HbA1c ≤ 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem/ ranibizumabem lub deksametazonem; 6) Leczenie bewacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c >9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c ≤ 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia; 7) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej; 8) Brak aktywnych włókno-naczyniowych traktów, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 9) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; 10) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Kryteria kwalifikacji/ wyłączenia	B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)	B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)
		11) Brak neowaskularyzacji tętnówki; 12) Brak jaskry neowaskularnej; 13) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 14) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 15) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti- VEGF takich jak: a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), b) DRIL w obszarze poddołkowym, c) makulopatia niedokrwienna. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub w programie leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD), którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń finansowanych ze środków publicznych	Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 - Małe zabiegi witreoretinalne lub b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - 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.	Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.4, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 4 miesiące w przypadku bewacyzumabu, afliberceptu, ran bizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku plamki iniekcjami doszkliskowymi bewacyzumabu, afliberceptu, ranibizumabu lub deksametazonu w postaci implantu: a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w JGP B84 lub b) 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.
3. Kryteria wyłączenia	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia; 7) progresja choroby definiowana jako: a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu < 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub b. obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku a bo istotna przewlekła tarczowata blizna); 8) brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji afliberceptu w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku; 9) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).	1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne); 3) Wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) Progresja choroby definiowana, jako: a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu < 0,2 określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskanej w momencie kwalifikacji do programu lub c. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki) lub d. rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym lub e. wystąpienie makulopatii niedokrwiennnej.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o materiały MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> dostęp: 31.03.2022 r.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Katalog leków refundowanych w części B. *Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego* zawiera ogółem pięć substancji czynnych stosowanych w ramach obowiązujących programów lekowych²⁴:

- cztery z grupy anty-VEGF: brolicizumab, aflibercept, ranibizumab oraz bewacyzumab (w postaci roztworów bądź koncentratów do sporządzania roztworów do infuzji), oraz
- jeden sterydowy (deksametazon w postaci implantu doszkliskowego).

Szczegółowy wykaz leków dostępnych w ramach ww. programów lekowych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyciąg z katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego w odniesieniu do leków stosowanych w programach lekowych B.70 i B.120.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania, numer GTIN lub inny kod (...)	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie zał. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD- 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol a 0,1 ml 03837000137095	2022-05-01	6 miesięcy	2 808,00	2 948,40	2 948,40	B.70.	bezpłatny	0
		2021-07-01	1 rok 4 miesiące				B.120.		
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol a 4 ml, 08436596260030	2021-09-01	2 lata	496,80	521,64	521,64	B.120.	bezpłatny	0
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol po 4 ml, 05909990010486	2021-07-01	2 lata	1 171,80	1 230,39	521,64	B.120.	bezpłatny	0
	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol a 4 ml, 08715131021863	2021-07-01	2 lata	541,46	568,53	521,64	B.120.	bezpłatny	0
	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol a 4 ml, 05909991451332	2022-03-01	2 lata	456,30	479,12	479,12	B.120.	bezpłatny	0
	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol a 4 ml, 05415062349359	2021-07-01	2 lata	545,40	572,67	521,64	B.120.	bezpłatny	0
	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol a 4 ml, 05901797710972	2021-11-01	2 lata	475,20	498,96	498,96	B.120.	bezpłatny	0

²⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.: B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego

[Źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> data dostępu: 25.04.2022 r.]

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku, zawartość opakowania, numer GTIN lub inny kod (...)	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie zał. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD- 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Brolucizumabum	Beovu, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml, 07613421034993	2021-11-01	2 lata	2 847,61	2 990,00	2 990,00	B.70	bezpłatny	0
Dexamethasonum	Ozurdex, implant doszkliskowy, 700 µg, 1 implant doszkliskowy z apl katorem, 05909990796663	2021-07-01	2 lata	4 201,20	4 411,26	4 411,26	B.120	bezpłatny	0
Ranbixumab	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 0,23 ml, 05909990000005	2020-01-01	3 lata	3 133,41	3 290,08	3 290,08	B.70	bezpłatny	0
		2021-09-01	2 lata				B.120		

Objaśnienia: B.70. – Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3); B.120 – Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.: katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego.

Zarządzenia Prezesa NFZ. Zasady finansowania ww. programów lekowych określone są Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. W załączniku 1k do ww. Zarządzenia wskazane zostały dla programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” oraz „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)” poszczególne wartości punktowe, z uwzględnieniem rodzaju świadczenia, które zostały zebrane w tabeli poniżej. Koszt związany z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączonym z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym został wyceniony na poziomie 378,56 pkt.

Tabela 26. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.

Kod świadczenia			5.08.07.0000004	5.08.07.0000018*	5.08.07.0000023
Nazwa świadczenia			przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności
Wartość punktowa			108,16	378,56	338,00
Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	6	7	10
55	03.0000.370.02	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	x	x	x
98	03.0000.420.02	Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)	x	x	x

Objaśnienia: * - nie można łączyć ze świadczeniami rozliczanymi w zał. nr 1a, 1b, 1e

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 1k do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. określa również w załączniku nr 1l Katalog ryczałtów za diagnostykę, który w przypadku obu programów lekowych wycenia kwalifikację na poziomie 409,00 pkt/rok, a monitorowanie – na poziomie 205,00 pkt/rok w programie dedykowanym AMD oraz 249,00 pkt/rok w programie dedykowanym leczeniu DME. Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych

Lp.	Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny punkty
116	5.08.08.0000154	Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – kwalifikacja ²	409,00
117	5.08.08.0000155	Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – monitorowanie ²	205,00
118	5.08.08.0000156	Diagnostyka w programie leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME) – kwalifikacja ²	409,00
119	5.08.08.0000157	Diagnostyka w programie leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME) – monitorowanie ²	249,00

*Objaśnienia:*² - Produkt rozliczany na zasadach opisanych w §23 ust. 5 ww. zarządzenia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 11 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

B. Leczenie szpitalne

RMZ. W wykazie świadczeń gwarantowanych określonych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (z późn. zm.) w załączniku nr 1 cz. I „Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi” brak jest procedur iniekcyjnych dedykowanych do doszkliskowego podania leków. W ww. załączniku ujętych jest natomiast innych siedem procedur medycznych związanych z wykonaniem wstrzyknięcia w obrębie narządu wzroku, których listę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Procedury medyczne związane z wykonaniem iniekcji w obrębie narządu wzroku, ujęte w załączniku nr 1 „Wykaz świadczeń gwarantowanych. I. Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi” do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (z późn. zm.).

Kod ICD-9	Nazwa procedury medycznej
10.91	Iniekcja podspojówkowa
12.311	Usunięcie zrostów kąta przesączania przez wstrzyknięcie powietrza lub płynu
12.321	Usunięcie zrostów przedniej części oka przez wstrzyknięcie powietrza lub płynu
12.921	Wstrzyknięcie powietrza do komory przedniej oka
12.922	Wstrzyknięcie płynu do przedniej komory oka
12.923	Wstrzyknięcie leku do przedniej komory oka
14.75	Wstrzyknięcie substytutu ciała szklistego

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie załącznika nr 1 „Wykaz świadczeń gwarantowanych” cz. I „Świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi” do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (z późn. zm.)

Zarządzenia Prezesa NFZ. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 55/2021/DSOZ z dn. 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) w polskim systemie ochrony zdrowia obecnie możliwe jest również podawanie leków za pomocą iniekcji doszkliskowej w ramach leczenia szpitalnego z wykorzystaniem procedury medycznej „Wstrzyknięcie rekombinowanych białek” (ICD-9 99.293) w ramach grupy JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”. Powyższe zarządzenie wskazuje, iż nie dopuszcza się rozliczania tą procedurą iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego, zatem jest ona wykorzystywana głównie u pacjentów ze wskazaniami wymagającymi podania leku w iniekcji doszkliskowej, jak również u pacjentów niekwalifikujących się lub wykluczonych z programu lekowego²⁵.

Wg załącznika nr 1a do zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ obecna wycena grupy JGP B84 wynosi od 616 pkt w przypadku trybu „leczenia jednego dnia” do 724 pkt w przypadku hospitalizacji.

Szczegółowe informacje dotyczące aktualnych wycen oraz charakterystyki grupy zebrano w poniższych tabelach.

²⁵ Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)

Tabela 29. Wartości punktowe poszczególnych trybów w grupie B.84 Małe zabiegi witreoretinalne.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa:		
			hospitalizacja	hospitalizacja planowa	„leczenie jednego dnia”
B84	5.51.01.0002084	Małe zabiegi witreoretinalne	724	666	616

Uwagi: obejmuje podanie preparatów anty VEGF w ramach procedury ICD-9: 99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek (nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)

Tabela 30. Charakterystyka oraz warunki rozliczenia grupy JGP B.84 Małe zabiegi witreoretinalne.

Kod i nazwa grupy JGP	Warunki rozliczenia	Procedury kierunkowe:	
		ICD-9	Nazwa procedury
B84 Małe zabiegi witreoretinalne	wymagane wskazanie procedury z listy procedur B84; czas pobytu < 5 dni	14.11	Diagnostyczna aspiracja ciała szklistego
		14.19	Diagnostyczne zabiegi tylnej części oka - inne
		14.79	Ciało szkliste - operacje - inne
		14.9	Operacje siatkówki, naczyńki i tylnej części oka - inne
		99.293	Wstrzyknięcie rekombinowanych białek

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. nr 9 do zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)

Komentarz analityczny: Grupa JGP B84 zapewnia leczenie pacjentów ze schorzeniami wymagającymi doszkliskowego podania leków anty-VEGF (głównie bewacyzumabu), bez wymogu systematycznego monitorowania efektów i bezpieczeństwa leczenia.

8.1.3. Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych

W niniejszym podrozdziale przeprowadzono analizę danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT) za lata 2018–2021 (I. półrocze 2021 r.), w odniesieniu do realizacji wykonania procedury iniekcji doszkliskowej w programach lekowych (B.70), leczeniu szpitalnych (JGP B84) oraz AOS, w ujęciu:

- liczby pacjentów (unikaty), którzy otrzymali dowolny lek w podaniu doszkliskowym, oraz
- krotności udzielonych świadczeń.

Liczba pacjentów. W latach 2018–2021 najwięcej pacjentów otrzymało iniekcję doszkliskową w ramach programu lekowego B.70 *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)*: w roku 2020 r. było to ok. 30,2 tys. pacjentów, a w analizowanym okresie obserwowano systematyczny trend wzrostowy.

Również w leczeniu szpitalnym stwierdzono systematyczny wzrost populacji pacjentów objętych leczeniem z użyciem procedury iniekcji doszkliskowej. Ogółem na wszystkie JGP w leczeniu szpitalnym iniekcje doszkliskowe wykonano u ok. 16,0 tys. pacjentów w 2020 r. W analizowanym okresie najwięcej pacjentów w LSZ otrzymało iniekcje doszkliskowe w ramach procedury medycznej 99.293 *Wstrzyknięcie rekombinowanych białek*, rozliczanej grupą B84 *Małe zabiegi witreoretinalne* – w 2020 r. było to ok. 14,8 tys. osób.

W analizowanym okresie iniekcje doszkliskowe realizowane w ramach AOS, rozliczane w ramach trzech procedur medycznych (14.762, 14.763, 14.769), wykonywano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów, jednakże również i w tym przypadku obserwowano trend wzrostowy w kolejnych latach, z 404 osób w 2018 r. do 850 w 2020 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Liczba pacjentów w latach 2018–2021, która otrzymała iniekcje doszkliskowe leków w ramach programów lekowych, leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

Iniekcje doszkliskowe u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 H00–H59 sprawozdawane w ramach:		Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) w latach:			
		2018	2019	2020	2021* (I połowa)
Programów lekowych	B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)	22 197	27 024	30 205	26 811
Leczenia szpitalnego	JGP B84 Małe zabiegi witreoretinalne 99.293 <i>Wstrzyknięcie rekombinowanych białek</i>	7 981	13 372	14 820	12 590
AOS	14.76 Iniekcja doszkliskowa 14.762 Iniekcja doszkliskowa rhmAb-VEGF 14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów 14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku	404	519	850	705

Objaśnienia: * - dane za pierwszą połowę 2021 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o dane z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Liczba pacjentów, u których wykonano iniekcje doszkliskowe w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej sukcesywnie wzrasta. Dostępne dane, za lata 2018–2021, z realizacji wykonania iniekcji doszkliskowej w ramach AOS, w zakresie wielkości populacji wykazują coroczną tendencję wzrostową. Graficznie przedstawia ten stan rysunek poniżej.



Rysunek 1. Liczba pacjentów, u których wykonano iniekcje doszkliskowe w AOS w latach 2018–2021.

Objaśnienia: * - dotyczy procedur wg ICD-9: 14.762 Iniekcja doszkliskowa rhmAb-VEGF, 14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów, 14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku

** - liczbę pacjentów za 2021 r. uzyskano poprzez ekstrapolację danych z I. półrocza 2021 r.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT).

Liczba udzielonych świadczeń. W odniesieniu do programu lekowego B.70 obserwuje się w analizowanym okresie systematyczny wzrost realizacji iniekcji doszkliskowych – z ok.78,2 tys. w 2018 r. do ok. 132,6 tys. iniekcji w 2020 r.

Podobny trend obserwowano w zakresie JGP B84 – w 2020 r. zrealizowano ok. 35,0 tys. iniekcji doszkliskowych rozliczanych procedurą medyczną 99.293 *Wstrzyknięcie rekombinowanych białek* w ramach grupy JGP B84 *Małe zabiegi witreoretinalne*, podczas gdy w 2018 r. było to ok. 19,0 tys. iniekcji.

W przypadku AOS w latach 2018–2021 sprawozdano realizację trzech procedur iniekcyjnych (14.762 Iniekcja doszkliskowa rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhmAb-VEGF); 14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów; 14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku), obserwując wzrost ich wykonania od poziomu 644 iniekcji w 2018 r. do ok. 18,1 tys. w roku 2020.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analiz danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT) odnoszących się do realizacji iniekcji doszkliskowych w latach 2018–2021 w ujęciu programów lekowych, leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Tabela 32. Liczba iniekcji doszkliskowych zrealizowanych w ramach programu lekowego B70 (kod: 5.08.07.0000018), w latach 2018–2021.

Program lekowy	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym (kod: 5.08.07.0000018) – krotności w latach:			
	2018	2019	2020	2021* (I połowa)
B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (kod: 03.0000.370.02)	78 256	118 427	132 560	73 422

Objaśnienia: * - dane za pierwszą połowę 2021 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o dane z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Tabela 33. Liczba iniekcji doszkliskowych zrealizowanych procedurą 99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek w ramach JGP B84 Małe zabiegi witreoretinalne, w latach 2018–2021.

JGP B84 Małe zabiegi witreoretinalne	Liczba procedur w latach:			
	2018	2019	2020	2021* (I połowa)
99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek	18 949	33 350	34 993	24 536

Objaśnienia: * - dane za pierwszą połowę 2021 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o dane z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Tabela 34. Liczba zrealizowanych procedur medycznych związanych z wykonaniem iniekcji doszkliskowej w AOS w latach 2018–2021 (I. połowa).

Procedura medyczna wg ICD-9	AOS – liczba procedur w latach:			
	2018	2019	2020	2021* (I połowa)
14.76 Iniekcja doszkliskowa	0	0	0	0
14.762 Iniekcja doszkliskowa rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhmAb-VEGF)	382	604	747	432
14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów	21	28	76	48
14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku	241	271	984	701
Łącznie:	644	903	1 807	1 181

Objaśnienia: * - dane za pierwszą połowę 2021 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o dane z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

8.2. Założenia kosztowe przyjęte w KŚOZ

W załączonej do przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazano, że wycena świadczenia powinna obejmować koszt wykonania pojedynczej iniekcji doszkliskowej wraz z uśrednionym kosztem leku (sterydu, antybiotyku, anti-VEGF nieobjętego programem lekowym).

[KŚOZ Iniekcja doszkliskowa]

8.3. Stanowisko Prezesa NFZ

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano odpowiedzi Prezesa NFZ w związku z prośbą AOTMiT o ponowne przekazanie opinii odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w związku z prowadzonym procesem analitycznym w sprawie zakwalifikowania procedury wg ICD-9: 14.76 „Iniekcja doszkliskowa” jako

świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, po przekazaniu przez Ministra Zdrowia zmodyfikowanej Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, dotyczącej ocenianej procedury medycznej.

W związku z tym, iż pierwsza opinia Prezesa NFZ w przedmiotowej kwestii, przekazana pismem z dnia 10.06.2021 r.²⁶, która została sporządzona przed wprowadzeniem zmian w KŚOZ²⁷ oraz wejściem w życie w 2021 r. programu lekowego B.120 *Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)*, mającego potencjalnie wpływ na zmniejszenie populacji docelowej kwalifikującej się do przedmiotowej procedury w ramach AOS (zgodnie z zaleceniem Ministra Zdrowia z 26 lipca 2018 r., zawartym w piśmie znak: UZ-ZR.749.1393964.2018, nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego), odstąpiono od przedstawienia jej treści.

8.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie przewidywanych wydatków związanych z ewentualnym objęciem refundacją świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Iniekcja doszkliskowa” z perspektywy płatnika publicznego.

8.4.1. Wielkość populacji docelowej

Liczba pacjentów. W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. *o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, 583 z późn. zm.), substancje czynne objęte refundacją w ramach programów lekowych nie mogą być stosowane w tym samym wskazaniu oraz tej samej populacji poza tym programem, tj. nie mogą być one w takich przypadkach składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż obecnie leczenie pacjentów z AMD i DME odbywa się z zastosowaniem leków z grupy anty-VEGF, które są objęte refundacją w tych wskazaniach w ramach programów lekowych, pacjenci ci nie zostali ostatecznie uwzględnieni w oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej procedury medycznej.

Szczegółowe zestawienie danych źródłowych odnoszących się do określenia liczebności populacji docelowej w odniesieniu do poszczególnych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zestawienie danych dotyczących szacowanej wielkości populacji docelowej w skali roku w podziale na wskazania.

Lp.	Źródło oszacowania		Szacowana liczebność populacji docelowej we wskazaniach:		
			RVO, BRVO	Inne schorzenia	Suma
1	KŚOZ		12 500	5 000	17 500
2	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki		20 000	7 000	27 000
3	Opinie ekspertów klinicznych	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	5 000	3 600	8 600
		dr hab. n. med. Sławomir Teper	7 000	2 000	9 000
4	Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe z bazy RUM-NFZ za rok 2021 dla AOS			1 410	

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KŚOZ, opinii KK w dziedzinie okulistyki, opinii ekspertów klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe zestawienie założono dwa scenariusze populacyjne w ujęciu rocznym:

- maksymalny: **27 000** pacjentów – w oparciu o oszacowania ekspertów, oraz
- minimalny: **1 410** pacjentów – wg danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z bazy RUM-NFZ ekstrapolowanych dla całego 2021 r.

²⁶ znak pisma: DSOZ-SAOS.401.74.2021.2021.115183.KIKU IK: 701008

²⁷ zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 12.03.2021 r., pismo znak: DLG.741.4.2020.WN

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszklistkowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Z uwagi na fakt założenia scenariusz minimalnego i maksymalnego nie prognozowano zwiększenia się populacji pacjentów wymagających podania leków do ciała szklistego w AOS w dwuletniej perspektywie.

Szacowana przeciętna liczba iniekcji na jednego pacjenta. Liczba iniekcji doszklistkowych w trakcie terapii zależna jest od danego schorzenia oraz zastosowanej substancji czynnej. Na podstawie danych z realizowanych świadczeń w AOS średnia liczba iniekcji doszklistkowych w latach 2018–2021 oscylowała w granicach dwóch iniekcji przypadających na pacjenta, natomiast podczas leczenia prowadzonego w szpitalu pacjent wymagał podania trzech iniekcji do ciała szklistego. Biorąc pod uwagę różny charakter rozpoznań, których część zostanie przeniesiona z leczenia szpitalnego do AOS, założono, że pacjent będzie potrzebował przeciętnie wykonania trzech iniekcji do ciała szklistego w ciągu roku do jednego chorego oka.

8.4.2. Koszty pojedynczej iniekcji doszklistkowej

Koszty procedury iniekcji doszklistkowej. Zbiorcze zestawienie kosztów związanych z iniekcją doszklistkową wg różnych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Zestawienie kosztów procedury iniekcji doszklistkowej wg różnych źródeł.

Lp.	Źródło	Koszt procedury iniekcji doszklistkowej	Uwagi
1	12.923 Wstrzyknięcie leku do przedniej komory oka (grupa Z44 w AOS)	310 pkt	koszt procedury + koszt leku
2	Podanie iniekcji doszklistkowej w programach lekowych B70 i B120*	378,56 pkt	koszt procedury
3	Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki	598,00 zł	koszt iniekcji z podaniem leku sterydowego, antybiotyku
4	Opinie ekspertów klinicznych dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	500,00 zł	koszt procedury
	dr hab. n. med. Sławomir Teper	600,00 zł	koszt procedury

Objaśnienia: * - wartość produktu rozliczeniowego 5.08.07.0000018 - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszklistkowej w programie lekowym; przyjęto, iż 1 pkt = 1 zł.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na zarządzeń Prezesa NFZ, opinii KK w dziedzinie okulistyki, opinii ekspertów klinicznych

W tabeli powyżej zebrano koszty wykonania iniekcji doszklistkowej, na tej podstawie do dalszych analiz przedstawiono trzy opcje kosztu dla procedury wykonania iniekcji doszklistkowej:

- **310 zł** – wycena obejmująca **koszt procedury i zryczałtowany koszt zastosowanego leku** (na podstawie wyceny procedury z grupy Z44 realizowanej w ramach AOS);
- **378,56 zł** – wycena obejmująca wyłącznie **koszt procedury** (na podstawie programów lekowych B70 i 120 założono, że koszt wykonania procedury w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pozostanie na tym samym poziomie);
- **598 zł** – wycena obejmująca **koszt procedury i zryczałtowany koszt zastosowanego leku** (na podstawie opinii KK).

Przyjęto również konserwatywne założenie, iż koszt omawianej procedury nie powinien się zmienić w dwuletniej perspektywie.

Uśrednione koszty leków w przeliczeniu na jedno podanie doszklistkowe. W poniżej tabeli zebrano grupy leków stosowane w iniekcjach doszklistkowych wskazane przez ekspertów klinicznych oraz zawarte w wytycznych klinicznych.

Tabela 37. Wykaz substancji czynnych oraz docelowa grupa pacjentów używanych w iniekcjach doszklistkowych wskazanych w analizowanych wytycznych klinicznych oraz przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Grupa leków	Substancje czynne	Docelowa grupa pacjentów (wg wskazania)
preparaty anti-VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab • ranibizumab • brolicizumab • aflibercept 	RVO – obrzęk płamki w BRVO/CRVO

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Grupa leków	Substancje czynne	Docelowa grupa pacjentów (wg wskazania)
sterydy	• deksametazon	RVO – obrzęk płamki w BRVO/CRVO, torbielowaty obrzęk płamki żółtej – CME, zapalenie wnętrza gałki ocznej
antybiotyki	• ceftazydym • klindamycyna • wankomycyna • gancyklowir • amfotercyna B	zapalenie wnętrza gałki ocznej
leki immunosupresyjne	• infliksimab • metotreksat	–
inne	• okryplazmina	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Polskie Towarzystwo Okulistyczne [PTO 2017] zaleca, aby traktować każdą iniekcję doszkliskową jako oddzielny zabieg i stosowany lek podawać z innego opakowania. W tabeli znajdującej się poniżej zestawiono koszty stosowanych preparatów oraz wskazano uśredniony koszt leku dla jednorazowej dawki. W obliczeniach uśrednionego kosztu leku w przeliczeniu na 1 podanie doszkliskowe nie ujęto: (1) kosztów leków stosowanych w programach lekowych; (2) preparatów o wysokiej kosztocłonności (Jetrea – *okryplazmina*); (3) kosztów preparatów zawierających substancje czynne, których skuteczność nie jest jeszcze wystarczająco udokumentowana w omawianych wskazaniach (np. *infliksimab*) oraz (4) kosztów leków stosowanych zwyczajowo w leczeniu zamkniętym (*amfotercyna B*).

Tabela 38. Dane dotyczące kosztów leków podawanych w iniekcji doszkliskowej z szacownym kosztem leku w przypadku jednokrotnego podania.

Nazwa preparatu, postać, zawartość opakowania	Koszt opakowania lub pojedynczej ampułki	Koszt 1 mg substancji czynnej	Koszt jednorazowej dawki w podaniu doszkliskowym
Biotum (ceftazydym) postać: proszek do sporz. roztw. do wstrz. Opakowanie: 1 fiolka/500 mg	26,52 zł / 1 fiol.	0,05 zł	0,12 zł
Vancomycin-MIP (wankomycyna) postać: proszek do sporz. roztw. do inf. i roztw. doustnego opakowanie: 5 fiolek, 500mg/fiolkę	129,06 zł / 5 fiol. 25,81 zł / 1 fiol.	0,05 zł	0,05 zł
Biodacyna (amikacyna) postać: roztw. do wstrz. i (lub) inf. opakowanie: ampułka 2 ml, 125 mg/ml	7,00 zł / 1 amp.	0,03 zł	0,01 zł
Clindamycin-MIP (klindamycyna) postać: roztw. do wstrz. i (lub) inf. opakowanie: 5 ampułek, 1 ampułka 2 ml: 150mg/ml	53,60 zł / 5 amp. 10,72 zł / 1 fiol.	0,04 zł	0,04 zł
Triamhexal (triamcynolon) postać: roztwór do wstrzykiwań opakowanie: 5 ampułek, 1 ampułka: 0,04 g/ml	89,02 zł / 5 amp. 17,80 zł / 1 fiol.	0,45 zł	1,78 zł
Methotrexat-Ebewe (metotreksat) postać: roztw. do wstrz. Opakowanie: 10 amp./1 ml, 10 mg/ml	50,55 zł / 10 amp. 5,06 zł / 1 fiol.	0,56 zł	0,22 zł
Szacowany średni koszt leku na 1 podanie doszkliskowe:			0,37 zł

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Nazwa preparatu, postać, zawartość opakowania	Koszt opakowania lub pojedynczej ampułki	Koszt 1 mg substancji czynnej	Koszt jednorazowej dawki w podaniu doszkliskowym
---	--	-------------------------------	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT w oparciu o następujące źródła danych:

Biotum – <https://indeks24.pl/leki/biotum-proszek-do-sporz-roztw-do-wstrz-500-mg-1-fiolka,698>;

Vancomycin-MIP – <https://indeks24.pl/leki/vancomycin-mip-500-proszek-do-sporz-roztw-do-inf-i-roztw-doustnego-500-mg-5-fiolek,10927>;

AmBisome – <https://indeks24.pl/leki/ambisome-proszek-do-sporz-roztw-do-inf-50-mg-fiolka-filtr-membranowy,6022>;

Dilizolen – <https://indeks24.pl/leki/dilizolen-roztw-do-inf-2-mg-ml-worek-300-ml,31184>;

Biodacyna – <https://indeks24.pl/leki/biodacyna-roztw-do-wstrz-i-lub-inf-125-mg-ml-amp-2-ml,38617>;

Clindamycin-MIP – <https://indeks24.pl/leki/clindamycin-mip-roztw-do-wstrz-i-lub-inf-150-mg-ml-5-amp-2-ml,10747>;

Triamhexal – <https://indeks24.pl/substancje-czynne/Triamcinolone%20acetone>;

Methotrexat-Ebewe – <https://indeks24.pl/leki/methotrexat-ebewe-roztw-do-wstrz-10-mg-ml-10-amp-1-ml,3036>.

Całkowity koszt pojedynczej iniekcji doszkliskowej. Na oszacowanie kosztu całkowitego wykonania pojedynczej iniekcji doszkliskowej składają się dwa elementy: koszty wykonania procedury iniekcji doszkliskowej oraz zryczałtowany uśredniony koszt leków. W tabeli powyżej wykonano symulację zryczałtowanego uśrednionego kosztu leków stosowanych w iniekcji doszkliskowej. Otrzymana kwota 0,37 zł nie wpływa znacząco na koszt procedury iniekcji doszkliskowej, zatem głównym nośnikiem kosztów pozostaje sama wnioskowana procedura medyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe, założono następujące warianty kosztowe dla iniekcji doszkliskowej, obejmujące **koszt wykonania procedury i zryczałtowany koszt leku:**

- wariant minimalny: **310,00 zł;**
- wariant prawdopodobny: **378,93 zł;**
- wariant maksymalny: **598,00 zł.**

8.4.3. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy potencjalnych skutków finansowych w przypadku ewentualnego objęcia refundacją ocenianego świadczenia.

1. Założenia ogólne:

- Wykonanie iniekcji doszkliskowej jest wskazane przez lekarza po przeprowadzeniu ścieżki diagnostycznej.
- Realizacja procedury będzie odbywała się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
- Świadczeniem zostaną objęci pacjenci ze schorzeniami siatkówki, z wyłączeniem pacjentów aktualnie objętych programami lekowymi dla AMD i DME.

2. Horyzont czasowy: jeden rok

- Przyjęto roczny horyzont analizy z uwagi na trudną do oszacowania liczebność populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego świadczenia ze względu na ograniczone dane w zakresie stosowania antybiotyków, sterydów i leków immunosupresyjnych w iniekcjach doszkliskowych, w tym możliwość migracji pacjentów z leczenia szpitalnego do stosowania tej procedury w trybie ambulatoryjnym.
- Przyjęto stałą wysokość środków publicznych przeznaczanych na wykonanie iniekcji doszkliskowej w ramach AOS w kolejnych latach oszacowania.

3. Perspektywa: płatnik publiczny

4. Liczebność populacji:

- Założenia populacyjne oparto na danych zawartych w:
 - Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej i opiniach ekspertów klinicznych,
 - danych z realizacji świadczeń w latach 2018–2021.
- Nie włączono pacjentów z AMD i DME objętych leczeniem w ramach programów lekowych.

Zgodnie z definicją programu lekowego, zawartą w Ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696), w przypadku leków program

lekowy obejmuje technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych;

- c. Założono, iż liczba pacjentów będzie odpowiadać liczbie oczu podlegających leczeniu z podaniem leku w iniekcji doszklistkowej, gdyż obuoczne podawanie leku dotyczy najczęściej tylko pacjentów z AMD i DME.

5. Koszt procedury:

- a. Oparto się na danych zawartych w: Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, opiniach ekspertów klinicznych, stanowisku Prezesa NFZ oraz wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpoznań, w których stosuje się iniekcje doszklistkowe.
- b. Wynika w głównej mierze z czynności wykonania pojedynczej iniekcji doszklistkowej z uśrednionym kosztem leku (sterydu, antybiotyku, innego preparatu wskazanego w opiniach eksperckich lub wytycznych klinicznych). Przy uśrednianiu kosztów leków nie brano pod uwagę kosztów implantów doszklistkowych oraz leków stosowanych w leczeniu zamkniętym.

8.4.4. Wyniki

W odniesieniu do włączenia świadczenia „Iniekcja doszklistkowa” do katalogu świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej prognozowane wydatki ogółem płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia iniekcji doszklistkowej do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS.

Lp.	Scenariusz populacyjny	Liczebność pacjentów *	Warianty kosztowe iniekcji doszklistkowej (ICD-9 14.76) (zł)	Koszt iniekcji doszklistkowej przy założeniu trzykrotnego podania w ciągu roku do jednego chorego oka u 1 pacjenta (zł)
1	minimalny	1 410	310,00	1 311 300,00
			378,96	1 603 000,80
			598,00	2 529 540,00
2	maksymalny	27 000	310,00	25 110 000,00
			378,96	30 695 760,00
			598,00	48 438 000,00

Objaśnienia: Opracowanie własne AOTMiT

* - 1 pacjent = 1 oko

8.4.5. Podsumowanie

W obecnie istniejącym koszyku świadczeń gwarantowanych dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej brak jest procedury podawania leków w postaci iniekcji doszklistkowej, tym samym nie jest ona finansowana ze środków publicznych. Otrzymane wyniki oszacowań Agencji należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia wynikające z przyjętej metodyki.

W wyniku wprowadzenia procedury „Iniekcja doszklistkowa” (ICD-9 14.76) do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach AOS, przy założonej trzykrotności jej wykonania u jednego pacjenta do jednego chorego oka w ciągu roku (na podstawie średniej liczby iniekcji wykonywanej w ostatnich latach w ramach LSz), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z ewentualną realizacją tej procedury wyniosłyby na podstawie scenariusza populacyjnego:

- minimalnego, w zależności od wariantu kosztowego wnioskowanej procedury na poziomie:
 - 1 311 300 zł – przy koszcie procedury na poziomie 310 zł,
 - 1 603 000,80 zł – przy koszcie procedury na poziomie 378,96 zł,
 - 2 529 540 zł – przy koszcie procedury na poziomie 598 zł;

- maksymalnego, w zależności od wariantu kosztowego wnioskowanej procedury na poziomie:
 - 25 110 000 zł – przy koszcie procedury na poziomie 310 zł,
 - 30 695 760 zł – przy koszcie procedury na poziomie 378,96 zł,
 - 48 438 000 zł – przy koszcie procedury na poziomie 598 zł.

8.5. Ograniczenia

W odniesieniu do powyższego oszacowania należy mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- Podane w analizie koszty procedury są kosztami orientacyjnymi. Dopiero w przypadku podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu procedury ICD-9 14.76 do wykazu świadczeń gwarantowanych, będzie możliwa jej rzeczywista wycena (taryfikacja świadczenia). Zatem przedstawione w niniejszym opracowaniu oszacowania ewentualnych wydatków płatnika publicznego należy traktować z ostrożnością.
- Umożliwienie wykonywania iniekcji doszkliskowych w ramach AOS będzie się wiązało z migracją pacjentów z leczenia szpitalnego do AOS. W związku z powyższym szersze wprowadzenie rozpatrywanej technologii wiąże się z koniecznością zmian organizacyjnych w sposobie udzielania świadczeń zdrowotnych związanych z podawaniem leku doszkliskowo.
- Liczba iniekcji doszkliskowych wykonywanych u pacjenta zależy od rodzaju choroby i sposobu prowadzenia terapii. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż oko jest narządem parzystym i w niektórych przypadkach biorąc pod uwagę naturalny przebieg schorzeń terapia może obejmować oboje oczu w różnym, trudnym do przewidzenia czasie.
- W analizach szacujących potencjalne zryczałtowane koszty leków podawanych doszkliskowo nie ujęto leków objętych aktualnymi programami lekowymi oraz leków drogich, np. w postaci implantów doszkliskowych.
- W przypadku ewentualnego zakończenia funkcjonowania programów lekowych (B.70 i B.120) należy wziąć pod uwagę znaczny wzrost populacji pacjentów wymagających iniekcji doszkliskowych w ramach AOS.
- W analizie nie uwzględniono kosztów dostosowania i modernizacji gabinetów zabiegowych do przeprowadzania zabiegów IVI w warunkach podwyższonego standardu higieny, uznając, że placówki, które będą ich udzielać dysponują obecnie takimi pomieszczeniami realizując innego świadczenia interwencyjne z zakresu okulistyki w AOS.
- Z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy nie wykonano dyskontowania potencjalnych wydatków.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i opracowania wtórne

- Li 2021** Li T, Sun J, Min J, et al., 2021. Safety of Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injection in Office-Based vs Operating Room Settings. A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(10):1080-1088.
doi: [10.1001/jamaophthalmol.2021.3096](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.3096);
Źródło:
https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2783124?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaophthalmol.2021.3096

Rekomendacje kliniczne

- AAO 2015** American Academy of Ophthalmology, 2015. Intravitreal Injections.
Źródło: <https://www.aao.org/Assets/cba06373-9fd1-4970-928e-c5fbb2654ff1/635609826712200000/intravitreal-injections-final-pdf> data dostępu: 13.04.2022 r.
- AAO 2016** Bimbaum F, Gupta G. American Academy of Ophthalmology. Endogenous Endophthalmitis: Diagnosis and Treatment. *Eyenet Magazine*, 2016.
Źródło: <https://www.aao.org/eyenet/article/endogenous-endophthalmitis-diagnosis-treatment>, data dostępu: 08.03.2022 r.
- AAO 2019** American Academy of Ophthalmology, 2019. Retinal Vein Occlusion Preferred Pattern Practice.
Źródło: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/retinal-vein-occlusions-ppp> data dostępu: 13.04.2022 r.
- AAO 2022b** Adelman R.A, Vemulakonda G. A, Bailey S. T, et al. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern 2022. Aktualizacja wytycznych z 2019 roku.
Źródło: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp>, data dostępu: 13.04.2022 r.
- ADA 2022** American Diabetes Association, 2022. Standards of Medical Care in Diabetes.
Źródło: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S1/138921/Introduction-Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes data dostępu: 13.04.2022 r.
- EURETINA 2019** European Society of Retina Specialists, 2019. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists.
Źródło: <https://www.karger.com/Article/FullText/502041> data dostępu: 13.04.2022 r.
- ICO 2017** International Council of Ophthalmology, 2017. Guidelines for Diabetic Eye Care.
Źródło: https://www.researchgate.net/publication/310612920_ICO_Guidelines_For_Diabetic_Eye_Care_2017 data dostępu: 13.04.2022 r.
- KLRwP i PTD 2019** Fabian-Danielewska A, Araszkiwicz A, et al. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 2019. Zasady postępowania w cukrzycy – zalecenia dla lekarzy POZ. *Medycyna Praktyczna* wyd. spec. 1/2019.
Źródło: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/Wytyczne+Cukrzyca+2019.pdf> data dostępu: 13.04.2022 r.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Ran bizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta298> data dostępu: 13.04.2022 r.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration. NICE guideline.
Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853> data dostępu: 13.04.2022 r.
- PTD 2021** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2021 Guidelines-on-the-management-of-patients-with-diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*, 2021, Vol.10, No.1,
Źródło: <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/2021-Guidelines-on-the-management-of-patients-with-diabetes.pdf>, data dostępu: 22.03.2022 r.
- PTO 2014c** Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017. Leczenie neowaskularyzacji naczyńkowej w patologicznej krótkowzroczności.
Źródło: <https://pto.com.pl/storage/guidelines/6/f5328df9c80c0d7f3929ac7a9998e9a8.pdf>, data dostępu: 24.03.2022 r.
- PTO 2020** Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2020. Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.
Źródło: <https://pto.com.pl/storage/guidelines/50/386774b9c20dd40518ccadf508bd0854.pdf>, data dostępu: 22.03.2022 r.
- RCO 2013** The Royal College of Ophthalmologist, 2013. Diabetic Retinopathy Guidelines. Aktualizacja wytycznych z 2012 roku.
Źródło: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/2012-SCI-267-Diabetic-Retinopathy-Guidelines-December-2012.pdf> data dostępu: 13.04.2022 r.
- RCO 2021** The Royal College of Ophthalmologist, 2021. Age Related Macular Degeneration Services. Commissioning Guidance.
Źródło: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/AMD-Commissioning-Guidance-Full-June-2021.pdf> data dostępu: 13.04.2022 r.

RCO 2022a	The Royal College of Ophthalmologists, 2022. Retinal Vein Occlusion (RVO). Źródło: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf , data dostępu: 18.03.2022 r.
RCO 2022b	The Royal College of Ophthalmologists, 2022. Managing an outbreak of postoperative endophthalmitis. Ophthalmic Services Guidance. Źródło: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2016/07/Managing-an-outbreak-of-postoperative-endophthalmitis-Final-2022.pdf data dostępu: 13.04.2022 r.
SCOP 2021	Kałużny J, Rejda R, Rękas M, et al. Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich, 2021. Wytyczne SCOP dotyczące iniekcji doszkliskowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Źródło: https://scop.org.pl/wp-content/uploads/2021/06/WytyczneSCOP_AMD.pdf data dostępu: 13.04.2022 r.

Przeгляд analiz ekonomicznych

Maniadakis 2019	Maniadakis N, Konstantakopoulou E. Cost Effectiveness of Treatments for Diabetic Retinopathy: A Systematic Literature Review. Pharmacoconomics. 2019 Aug;37(8):995-1010. doi: 10.1007/s40273-019-00800-w. Źródło: https://www.researchgate.net/publication/332565629_Cost_Effectiveness_of_Treatments_for_Diabetic_Retinopathy_A_Systematic_Literature_Review data dostępu: 26.04.2022 r
------------------------	---

Pozostałe publikacje

AAO 2020	Perez D, Schwartz S, Loewenstein A. American Academy of Ophthalmology. Myopic Choroidal Neovascularization. Eynet Magazine 2020, Źródło: https://www.aao.org/Assets/08eca4d9-1745-47bc-9239-3d627b411b63/637177551389030000/march-2020-ophthalmic-pearls.pdf , data dostępu: 24.03.2022 r.
AAO 2021	Garg P.G, Feldman B.H, Shah V.A, et al. American Academy of Ophthalmology. Cystoid Macular Edema, EyeWiki 2021. Źródło: https://eyewiki.aao.org/Cystoid_Macular_Edema , data dostępu: 22.03.2022 r.
AAO 2022a	Kamjoo S, Leng T, Barash A, et al. American Academy of Ophthalmology. Intravitreal Injections. EyeWiki 2022. Źródło: https://eyewiki.aao.org/Intravitreal_Injections , data dostępu: 22.03.2022 r.
Allergan 2018	Komunikat firmy Allergan dotyczące produktu leczniczego Ozurdex, 2018. Źródło: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Ozurdex_DHCP%20letter.pdf , data dostępu: 13.04.2022 r.
APD Humira 2017	MAHTA, 2017. Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej). Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, Warszawa, 12.06.2017. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/036/AW/036_AW1.OT.4351.6_Humira_ZBN_2017.07.14_APD_1.1.pdf , data dostępu: 18.03.2022 r.
ChPL Beovu 2022	Charakterystyka produktu leczniczego Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 2022 Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 30.03.2022 r.
ChPL Eylea 2022	Charakterystyka produktu leczniczego Eylea 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 2022 Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 30.03.2022 r.
ChPL Lucentis 2022	Charakterystyka produktu leczniczego Lucentis 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 2022 Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 30.03.2022 r.
ChPL Ozurdex 2021	Charakterystyka produktu leczniczego OZURDEX 700 mikrogramów, 2021 Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 24.03.2022 r.
FDA 2017	Komunikat FDA dotyczący produktu leczniczego firmy Imprimis Pharmaceutical zawierającego triamcynolon, moksyfoksycynę i wankomycynę, 2017. Źródło: A case of hemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV) following intraocular injections of a compounded triamcinolone, moxifloxacin, and vancomycin formulation FDA , data dostępu: 13.04.2022 r.
FDA 2018	Komunikat FDA dotyczący produktu leczniczego firmy Guardian Pharmacy Services zawierającego acetonid triamcynolonu i moksyfoksycynę, 2018. Źródło: FDA's investigation into Guardian's compounded triamcinolone-moxifloxacin drug product FDA data dostępu: 13.04.2022 r.
Gębka 2014	Gębka A., 2014. Optymalizacja leczenia wysiękowej postaci AMD w świetle aktualnej wiedzy klinicznej. OphthaTherapy 2014; 1. Źródło: https://bibliotekanauki.pl/api/full-texts/2022/1/18/a138a92d-5ee6-4146-a969-be0378eaf798.pdf , data dostępu: 22.03.2022 r.
L&R 2021	Notatka bezpieczeństwa dla sterylnych zestawów okulistycznych L&R Kitpack/Raucoset, 2021. Źródło: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_Lohmann%26Rauscher_25.02.2021.pdf , data dostępu: 13.04.2022 r.

Misiuk-Hojło 2017	Misiuk-Hojło M. Zapalenie błony naczyniowej oka, Medycyna praktyczna 2017. Źródło: https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobyblonynaczyniowej/74018.zapalenie-blony-naczyniowej-oka , data dostępu: 23.03.2022 r.
Niżankowska 2017	Niżankowska Maria Hanna. Okulistyka. Podstawy kliniczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
Novartis 2011	Komunikat firmy Novartis dotyczący produktu leczniczego Lucentis, 2011. Źródło: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Lucentis- DHCP - FINAL.pdf , data dostępu: 13.04.2022 r.
Nowak 2017	Nowak W, 2017. Retinopatia – diagnostyka i leczenie. Rozmowa z prof. dr. hab. n. med. Jackiem P. Szaflikiem z Centrum M krochirurgii Oka Laser i kierownikiem Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2017. Źródło: https://swiatlekarza.pl/retinopatia-diagnostyka-leczenie/ , data dostępu: 23.03.2022 r.
NTO 2014	Stanowisko Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczące doszkliskowego leczenia obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej. Źródło: https://www.mp.pl/okulistyka/wytyczne/wytyczne-i-artykuly/124604.stanowisko-dog-dotyczace-doszkliskowego-leczenia-obrzeku-plamki-w-przebiegu-zapalenia-blony-naczyniowej , data dostępu: 18.03.2022 r.
PTO 2014a	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2014. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Źródło: https://pto.com.pl/storage/guidelines/7/fe2d0a63b508694502976686b23f7a36.pdf , data dostępu: 22.03.2022 r.
PTO 2014b	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2014b. Wytyczne leczenia obrzęku plamki wtórnego do niedrożności naczyń żylnych siatkówki. Źródło: https://pto.com.pl/storage/guidelines/9/9b5e88a49ed590c1db069a7dfd14115c.pdf data dostępu: 23.03.2022 r.
PTO 2017a	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2017. Zalecenia PTO dotyczące przygotowania pacjenta i wykonania iniekcji doszkliskowych. Źródło: https://pto.com.pl/storage/guidelines/20/220bbe5d42c3b17b4c9eff434d5a16b2.pdf , data dostępu: 22.03.2022 r.
PTO 2017b	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2017. Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki. Źródło: https://pto.com.pl/storage/guidelines/29/14d49d1bd4e94b0e9c1bd643bc83e359.pdf , data dostępu: 23.03.2022
PTO 2018	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, 2018. Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej. Źródło: https://pto.com.pl/storage/guidelines/36/c382c42a5f07be6abc075c60de4892ec.pdf , data dostępu: 18.03.2022 r.
RIOZ 2016	Raport Instytutu Ochrony Zdrowia 2016. Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Źródło: https://spartanska.pl/wp-content/uploads/raport_choroby_oczu.pdf , data dostępu: 18.03.2022 r.
RNFZ 2019	Raport Narodowego Funduszu Zdrowia 2019. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Źródło: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca , data dostępu: 18.03.2022 r.
Romaniuk 2012	Romaniuk D, Michalska A, Dorecka M, Miniewicz-Kurkowska. Romaniuk W, Zapalenie wnętrza gałki ocznej – obecne poglądy na profilaktykę i leczenie, 2012, Okulistyka po dyplomie, tom 2, nr 5. Źródło: https://podyplomie.pl/okulistyka/14684.zapalenie-wnetrza-galki-ocznej-obecne-poglady-na-profilaktyke-i-leczenie , data dostępu: 22.03.2022 r.
SGE 2021	Szaflik J i in., 2021. Stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako terapii wspomagającej w łagodnej oraz średniozaawansowanej retinopatii cukrzycowej, 2021. Źródło: https://pto.com.pl/aktualnosci/stanowisko-grupy-eksperckiej-sulodeksyd-jako-terapia-wspomagajaca-w-retinopatii-cukrzycowej , data dostępu: 18.03.2022 r.
TZMO 2021	Notatka bezpieczeństwa dla notatkę bezpieczeństwa dla wyrobu medycznego Matoset firmy TZMO S.A., 2021. Źródło: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_TZMO_1.04.2021.pdf , data dostępu: 13.04.2022 r.
Wałek 2017	Wałek E, Przeździecka-Dołyk J, Misiuk-Hojło M. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem: kliniczno-patologiczne spektrum choroby i współczesne metody terapii, Geriatria, 2017, 11 Źródło: http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2017/09/Geriatria_5.pdf , data dostępu: 23.03.2022 r.

10. Załączniki

10.1. Pełna treść opinii eksperckich

Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Ogółem otrzymano 3 opinie eksperckie, których pełna treść została przedstawiona w poniższych zestawieniach tabelarycznych.

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące kluczowych przyczyn finansowania /braku wskazań do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Ekspert	Przyczyny, z powodu których wnioskowana technologia medyczna
a) powinna być finansowana ze środków publicznych:	
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	Jest to podstawowa i nie do zastąpienia metoda leczenia schorzeń siatkówki na całym świecie.
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	Wspólnie wymienione choroby siatkówki stanowią główną przyczynę ślepoty w krajach rozwiniętych. Leczenie iniekcjami doszkliskowymi cechuje się dowiedzioną w badaniach klinicznych skutecznością w zakresie poprawy lub stabilizacji morfologii i funkcji siatkówki. W wymienionych schorzeniach jest najczęściej leczeniem pierwszego wyboru, rekomendowanym przez międzynarodowe towarzystwa medyczne, ujętym w wytycznych oraz przez agencje odpowiedzialne za ocenę technologii medycznych. Kryteria programów lekowych AMD i DME nie obejmują wszystkich chorych, którzy mogliby skorzystać z leczenia iniekcjami do ciała szklistego. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano korzyści ze stosowania iniekcji doszkliskowych u osób z pogorszeniem ostrości wzroku poniżej 0,2 wg Snellena, która obecnie jest granicą w powyższych programach. Programy te nie objęły również osób z innymi schorzeniami wymagającymi leczenia doszkliskowego. Leczenie szpitalne z wykorzystaniem procedury B84 NFZ ogranicza dostępność przez generowanie niepotrzebnej dokumentacji, nadmierne obciążenie personelu oddziałów czy konieczność dostosowania liczby świadczeń nie do potrzeb pacjentów, a kontraktu z NFZ. Wkrótce na rynku pojawiają się leki biopodobne przebadane w klinicznych badaniach okulistycznych, które pozwolą zmniejszyć koszt procedury nie tylko dla leków niezarejestrowanych w okulistyce.
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych:	
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	–
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	Istnieje ryzyko wykonywania świadczenia u osób z trwale i nieodwracalnie zniszczoną siatkówką, co generuje koszty bez korzyści dla pacjenta. Programy lekowe AMD i DME zredukowały znacząco to ryzyko przez zaangażowanie okulistów w zespole koordynacyjnym oceniającym zasadność terapii. Podkreślić należy wyrażenie „zniszczonej siatkówki” a nie dołkiem – pacjenci z trwale uszkodzonym dołkiem nadal mogą odnosić znaczące korzyści z zastosowania iniekcji doszkliskowych, a są wykluczeni z programów lekowych. Gdy jednak cała siatkówka jest nieodwracalnie uszkodzona – stosunek korzyści do ryzyka iniekcji przechyla się w kierunku ryzyka. Koszt oceny zasadności takiego leczenia dla wszystkich pacjentów w każdym przypadku w Polsce byłby jednak prawdopodobnie droższy niż ewentualne nieznaczne zwiększenie liczby świadczeń bez takiej koordynacji.

Objaśnienia: „–” - pole nieuzupełnione przez eksperta

Tabela 41. Opinie ekspertów dotyczące własnego stanowiska w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Poprawa dostępności i jakości leczenia dla chorych ze schorzeniami siatkówki wymagającymi leczenia iniekcjami doszkliskowymi. Poprawa dostępności i jakości leczenia szczególnie u chorych z cukrzycą zmniejszy koszty społeczne. Poprawnie prowadzone leczenie szczególnie u ludzi młodych umożliwi im pracę zawodową i zmniejszy koszty społeczne.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Ekspert	Stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych
<p>dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego</p>	<p>Prawidłowe leczenie okulistyczne schorzeń naczyniowych siatkówki oraz zmian zwyrodnieniowych musi na pewnym etapie uwzględniać podawanie iniekcji doszkliskowych. Brak refundacji takiej terapii pozbawia pacjenta szans na zachowanie lub poprawę widzenia.</p>
<p>dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny</p>	<p>Finansowanie wnioskowanej technologii jest w dużej mierze modyfikacją dotychczas finansowanych świadczeń.</p> <p>Nie ma podstaw do zakwestionowania samego stosowania iniekcji do ciała szklistego w wymienionych we wniosku chorobach, ponieważ leczenie to od lat stanowi złoty standard terapii potwierdzony licznymi badaniami randomizowanymi, wytycznymi międzynarodowych towarzystw okulistycznych i danymi z rejestrów medycznych.</p> <p>Pytanie dotyczy w istocie zasadności przeniesienia świadczeń z oddziału okulistycznego do AOS. Również w tym zakresie brak przeciwwskazań – wykonywanie iniekcji w gabinecie zabiegowym jest rutynowym postępowaniem zarówno w Polsce, jak i na świecie. Obecnie świadczenia z grupy B84 także są wykonywane często w gabinetach zabiegowych, a różnicą jest ich administracyjne podleganie oddziałom, a nie AOS.</p> <p>W mojej opinii iniekcje doszkliskowe wykonywane w ramach AOS przyczynią się do zwiększenia ich dostępności, umożliwią ograniczenie obciążeń biurokratycznych oddziałów okulistycznych i przede wszystkim pozwolą ograniczyć koszty ponoszone przez pacjentów – obecnie wiele osób ze względu na utrudniony dostęp korzysta z iniekcji podawanych prywatnie, a ich koszt waha się od kilkuset do nawet 16 tys. zł zgodnie z cennikami dostępnymi na stronach NZOZów okulistycznych.</p> <p>Aktualnie lekami podawanymi do ciała szklistego poza programami lekowymi są najczęściej bewacyzumab i triamcynolon. Oba powinny być finansowane ze środków publicznych w AOS. Leki zarejestrowane są droższe, lecz w niektórych wskazaniach zdecydowanie przewyższają powyżej wymienione. Dotyczy to zwłaszcza afliberceptu dla osób z DME i ostrością wzroku poniżej 0,5 wg Snellena oraz implantu deksametazonu lub fluocynolonu względem triamcynolonu w zakresie czasu działania, który jest około dwukrotnie dłuższy dla deksametazonu i co najmniej kilkukrotnie dłuższy dla fluocynolonu. Ze względu na dużą różnicę w cenie w stosunku do bewacyzumabu i triamcynolonu dotąd leki zarejestrowane były bardzo rzadko podawane w procedurze B84 (i dotyczyło to wyłącznie inhibitorów VEGF). Ewentualna szersza refundacja leków zarejestrowanych, podawanych w AOS wymaga osobnej pogłębionej analizy oraz dokładnego określenia ceny ww. leków lub zmiany zapisów programów lekowych.</p>

Tabela 42. Opinie eksperckie dotyczące zastosowania wnioskowanej technologii medycznej we wszystkich wskazaniach, które są związane z następującym priorytetem zdrowotnym.

Ekspert	Priorytety zdrowotne:*						
	choroby układu krążenia	choroby nowotworowe	choroby układu oddechowego	cukrzyca	rehabilitacja	leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych	poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki</p>	✓	–	–	✓	✓	✓	–
<p><i>Uzasadnienie: Iniekcje doszkliskowe stosowane są w schorzeniach siatkówki związanych z neowaskularyzacją lub procesem zapalnym czy degeneracyjnym. Choroby tego typu są związane z wiekiem pacjenta i z jego stanem ogólnym. W wielu przypadkach, jak np. w AMD, wymagają rehabilitacji ze względu na brak skuteczności stosowanego leczenia.</i></p>							
<p>dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego</p>	✓	✓	–	✓	–	✓	–
<p><i>Uzasadnienie: Schorzenia okulistyczne leczone za pomocą iniekcji doszkliskowych towarzyszą wymienionym wyżej schorzeniom systemowym.</i></p>							
<p>dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny</p>	–	–	–	✓	–	✓	✓
<p><i>Uzasadnienie: W grupie osób poddawanych leczeniu iniekcjami doszkliskowymi znajdują się osoby z cukrzycą, osoby w podeszłym wieku, niepełnosprawni lub zagrożeni niepełnosprawnością z powodu funkcjonalnej ślepoty. Nieliczni, ale również w obrębie tej grupy, są natomiast pacjenci z chorobami rzadkimi, np. dystrofią siatkówki powikłanymi neowaskularyzacją siatkówki w plamce.</i></p>							

Objaśnienia: ✓ - pozycja zaznaczona przez eksperta; „–” - pole niewskazane przez eksperta;

* - w tabeli zawarto jedynie te priorytety, które zostały wskazane przez ekspertów w formularzu z następujących: choroby układu krążenia, choroby nowotworowe, choroby układu oddechowego, cukrzyca, rehabilitacja, zapobieganie otyłości, leczenie uzależnień, choroby psychiczne, choroby zakaźne i antybiotykoterapia, zdrowie w środowisku nauki, pracy i zamieszkania, opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3, leczenie bólu, leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych, poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Tabela 43. Opinie eksperckie dotyczące skutków następstw choroby lub stanu zdrowotnego – wymienionych w formularzu.

Ekspert	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego określonego w formularzu eksperckim:				
	przedwczesny zgon	niezdolność do samodzielnej egzystencji	niezdolność do pracy	przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	obniżenie jakości życia
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	–	✓	✓	✓	✓
	<i>Uzasadnienie:</i> Schorzenia siatkówki nie leczone prowadzą do wykluczenia zawodowego i społecznego i w znacznej mierze obniżają jakość życia.				
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	–	✓	✓	–	✓
	<i>Uzasadnienie:</i> Schorzenia leczone iniekcjami doszkliskowymi, takie jak retinopatia cukrzycowa, AMD czy zakrzepy naczyń siatkówki, nieleczone kończą się poważną utratą widzenia, która uniemożliwia wykonywania pracy zawodowej i ogranicza możliwości samodzielnej egzystencji.				
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	–	✓	✓	✓	✓
	<i>Uzasadnienie:</i> Zakres zmian narządu wzroku w opisywanych chorobach jest różny – w rzadkich przypadkach może to prowadzić wręcz do niezdolności do samodzielnej egzystencji. Nieleczone lub leczone nieskutecznie choroby płamki prowadzą przede wszystkim do funkcjonalnej ślepoty. Zmniejszając lub znosząc zdolność widzenia centralnego prowadzą do znacznego obniżenia jakości życia, ograniczając codzienne funkcjonowanie – uniemożliwiają lub bardzo utrudniają czytanie, rozpoznawanie twarzy, sprawdzenie czasu lub daty, przygotowanie posiłków, korzystanie z telefonu, prowadzenie pojazdów itd. Zmiany te mają charakter przewlekły a utrwalenie obrzęku płamki niezależnie od jego pochodzenia sprawia, że poprawa staje się niemożliwa. Badania uwzględniające ocenę jakości życia wskazują na bardzo znaczne jej obniżenie u osób z wymienionymi chorobami płamki w stadium zaawansowanym. Brak wiarygodnych informacji na temat długości życia w opisywanej grupie, można się jednak spodziewać jego obniżenia związanego z większym ryzykiem wypadków komunikacyjnych, urazów oraz zaniedbania stanu zdrowia w innych zakresach oraz poprzez utrudnione stosowanie się do zaleceń lekarskich, w tym przyjmowania leków doustnych. <i>U osób młodszych rozwinięte zaawansowanych postaci chorób płamki często wiąże się z licznymi absencjami chorobowymi w pracy lub przedwczesnym zakończeniem pracy i korzystaniem ze świadczeń rentowych. W każdej grupie wiekowej może natomiast pojawić się konieczność opieki przez inne osoby.</i>				

Objaśnienia: ✓ – pozycja zaznaczona przez eksperta; „–” – pole niewskazane przez eksperta

Tabela 44. Opinie eksperckie dotyczące istotności wnioskowanej technologii.

Ekspert	Rodzaj istotności wnioskowanej technologii:*
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> • technologia poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
	<i>Uzasadnienie:</i> Choroby siatkówki nie wpływają na długość życia chorego natomiast nieleczone obniżają jakość życia z powodu znacznego pogorszenia ostrości wzroku.
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	<ul style="list-style-type: none"> • technologia poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
	<i>Uzasadnienie:</i> Leczenie za pomocą iniekcji doszkliskowych pozwala na poprawę lub zachowanie aktualnej jakości życia.
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	<ul style="list-style-type: none"> • technologia poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
	<i>Uzasadnienie:</i> Poprawa jakości widzenia – ostrości wzroku, poczucia kontrastu, widzenia barw przyczynia się do poprawy jakości życia i zwiększenia samodzielności. Brak wiarygodnych dowodów nt. zapobiegania przedwczesnemu zgonowi, nie można tego jednak wykluczyć w związku z tym, co opisano powyżej.

Objaśnienia: * – w tabeli przedstawiono wyłącznie pozycje zaznaczone przez ekspertów w formularzu spośród następujących: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia; ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia; zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi; poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Tabela 45. Opinie eksperckie odnoszące się do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej procedury medycznej w innych krajach.

Ekspert	Państwa, w których wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju wraz z wskazaniem zasad jej finansowania
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Anality farmakoekonomiczne posługują się takimi pojęciami jak QALY (z ang. <i>quality adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością) oraz ICER (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów). Mają one wykazać efektywność kosztową konkretnych procedur, co ma znaczenie w kontekście ich finansowania. Ze względu na dużą różnicę cen pomiędzy stosowanymi preparatami anty-VEGF, istotne jest odniesienie ich skuteczności do kosztów terapii. Ze względu na bardzo duże

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Ekspert	Państwa, w których wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju wraz z wskazaniem zasad jej finansowania
	<p>zapotrzebowanie, już w 2010 roku amerykański Medicare przeznaczał ok. 16% całego budżetu Planu B na leczenie ranibizumabem i bevacizumabem. Obliczono, że w roku 2011 w USA koszt pojedynczej dawki ranibizumabu był 40 razy wyższy niż bevacizumabu. Szacunkowo rocznie w USA leczy się 250 tys. pacjentów z wysiękową postacią AMD.</p> <p>Hutton et al. prognozują, że zastosowanie samego bevacizumabu zamiast ranibizumabu w perspektywie dziesięcioletniej ograniczyłoby wydatki Planu B Medicare o 18 miliardów USD, wydatki pacjentów o 4,6 miliardów USD, a wydatki całego systemu zdrowotnego o 29 miliardów USD. W badaniu CATT po pierwszym roku średni koszt leków użytych w badaniu wynosił 23 400 USD w grupie ranibizumabu podawanego regularnie, 13 800 USD w grupie ran bizumabu podawanego PRN, 595 USD w grupie bevacizumabu podawanego ciągle oraz 385 USD w grupie bevacizumabu podawanego według schematu PRN.</p> <p>W analizie efektywności kosztowej badania IVAN wykazano, że ran bizumabu nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z bevacizumabem i jego stosowanie daje minimalny lub żaden wzrost QALY. Najbardziej korzystne finansowo było stosowanie bevacizumabu w schemacie PRN z kosztem 2 letniej terapii wynoszącym 4 700 USD na pacjenta. Niewyjaśniona pozostaje efektywność kosztowa bevacizumabu podawanego co miesiąc w porównaniu z PRN przy prognozie 20 000 GBP za QALY. Badania z Finlandii wykazują, że comiesięcznie podawany bevacizumab jest najbardziej efektywny kosztowo w porównaniu z rzadziej podawanym afliberceptem i comiesięcznie podawanym ranibizumabem. W pracy dotyczącej użycia bevacizumabu w BRVO wykazano, że roczna terapia typu treat-and-extend pozwala na osiągnięcie oszczędności rzędu 16 663,50 USD względem użycia ranibizumabu 0,5 mg w schemacie PRN. Ma to szczególne znaczenie, gdy weźmiemy pod uwagę potencjalny czas leczenia.</p> <p>Ross et al. przeanalizował efektywność kosztową afliberceptu, bevacizumabu i ran bizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Na podstawie wyliczonych inkrementalnych współczynników efektywności kosztów wykazano, że przy obecnej cenie preparaty aflibercept oraz ranibizumab nie są efektywne kosztowo w porównaniu z bevacizumabem. W warunkach ograniczonego finansowania zasadnym wydaje się rozważanie stosowania preparatu Avastin w codziennej praktyce. Biorąc pod uwagę opłacalność, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) umieściła bevacizumab, a nie ranibizumab na liście niezbędnych leków. Philip J. Rosenfeld, pionier w stosowaniu bevacizumabu, jest uznawany za jednego ze 100 najbardziej wpływowych okulistów na świecie, właśnie za rozpropagowanie użycia bevacizumabu i umożliwienie milionom ludzi korzystania z relatywnie taniej terapii ratującej wzrok. W USA Medicare refunduje każdy z leków anty-VEGF, a użycie konkretnego zależy od lekarza. W USA bevacizumab jest przez płatnika traktowany na równi z innymi lekami. Także AAO (American Academy of Ophthalmology) nie zaleca konkretnego preparatu.</p> <p>Praca porównująca zastosowanie preparatów anty-VEGF zależnie od płatnika w USA uwzględnia 959–945 iniekcji wykonanych w latach 2006–2015. Wykazano, że liczba iniekcji rośnie z roku na rok, 67,2% iniekcji dotyczyło AMD, a w 64,6% przypadków użyto bevacizumabu. Był on najczęściej używanym anty-VEGF pomimo braku rejestracji FDA do zastosowania w okulistyce. W latach 2009–2015 rosło także użycie bevacizumabu w chorobach siatkówki związanych z cukrzycą. W USA w 2013 roku zaostrzono przepisy dotyczące dzielenia leków i wprowadzono "patientspecific-prescriptions". Spowodowało to obciążenie dodatkowymi obowiązkami biurokratycznymi lekarzy chcących leczyć za pomocą bevacizumabu dzielonego w aptekach i spowodowało spadek użycia z 32,7% do poziomu 28,6% – porównując okresy przed i po wprowadzeniu zmian administracyjnych. Lekarze woleli stosować preparaty, których zastosowanie nie wymaga dodatkowych czynności administracyjnych. We Włoszech w 2014 roku firmy Roche i Novartis zostały zobligowane do zapłacenia 180 milionów euro kary za sztuczne generowanie popytu na droższy lek. W Republice Czeskiej powstał rejestr AMADEUS do monitorowania pacjentów leczonych z powodu AMD. Projekt jest wspierany przez firmy Novartis i Bayer. Obecnie obejmuje on 12 centrów medycznych i monitoruje 9 665 pacjentów. Publikowane są wnioski na temat efektywności terapeutycznej oraz poziomu generowanych kosztów.</p> <ol style="list-style-type: none"> Hutton D, Newman-Casey PA, TavaqM, Zacks D, Stein J. Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. <i>Health Aff.</i> 33, 931-939 (2014). Dakin HA et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. <i>BMJ Open</i> 4, e005094 (2014). Chakravarthy U et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). <i>Health Technol. Assess.</i> 19, 1-298 (2015) Vottonen P, Kankaanpaa E. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. <i>Acta Ophthalmol.</i> 94, 652-656 (2016) Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, Ysasaqa JE. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. <i>Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina</i> 45, 212-216 (2014) Ross EL et al. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 134, 888-896 (2016). 19th WHO Model List of Essential Medicines (2015) Rosenfeld PJ. <i>The Ophthalmologist</i> Dostępne na: https://theophthalmologist.com/powerlisV2016/philip-j-rosenfeld/. (Udostępniono: 17 stycznia 2017)
<p>dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego</p>	<p>Terapie doszkliskowe, przede wszystkim terapia anty-VEGF oraz doszkliskowa sterydoterapia jest refundowana praktycznie we wszystkich wysokorozwiniętych krajach, w tym w krajach Unii Europejskiej, USA, Kanadzie etc. Refundacja zwykle dotyczy każdej pojedynczej iniekcji określonego leku (wyceniony jest lek i podanie).</p>
<p>dr. hab. n. med. Sławomir Teper</p>	<p>W Wielkiej Brytanii finansowane świadczenia w postaci neowaskularnej AMD (określanej w dokumentach NICE zwykle jako wet AMD) już w 2018 roku miały miejsce w AOS w 2/3 przypadków. Granicznie niska ostrość wzroku wynosi tam 6/96 czyli około 0,05 wg Snellena, co jest związane z często przyjmowaną ostrością wzroku</p>

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Ekspert	Państwa, w których wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju wraz z wskazaniem zasad jej finansowania
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	<p>w randomizowanych badaniach klinicznych. Można domniemywać, że kryterium polskiego programu lekowego 0,2 wg Snellena redukuje liczbę pacjentów, którzy mogliby być leczeni iniekcjami doszkliskowymi, o niemal połowę.</p> <p>1. https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/resource-impact-report-pdf-4724763661</p> <p>Dane z Europy Wschodniej są ograniczone, ale już w pracy opublikowanej w 2019 roku obejmującej wyłącznie AMD i DME można zauważyć dość powszechną refundację w obu tych wskazaniach.</p> <p>2. https://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212-1099(18)30364-9/fulltext</p> <p><u>Pozostałe źródła:</u></p> <p>3. https://www.zora.uzh.ch/vid/eprint/155695/1/ZORA_NL_155695.pdf</p> <p>4. https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/ophthalmologic-vascular-endothelial-growth-factor-inhibitors.pdf</p> <p>5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587508/</p>

Tabela 46. Opinie eksperckie dotyczące liczebność docelowej populacji pacjentów w Polsce, mogących zostać objętych wnioskowaną procedurą, w podziale na populację dorosłych oraz dzieci.

Ekspert	Liczebność populacji docelowej we wskazaniach:									
	Pacjenci	AMD***	DME***	RVO, BRVO	inne schorzenia	zapalenie wnętrza gałki ocznej	obrzęk torbielowaty płamki (CME)	krótko-wzroczność	niektóre schorzenia systemowe	suma
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki*	dorośli	4 000	1 000	20 000	2 000	1 000	1 000	2 000	1 000	32 000
	dzieci	–	–	–	–	–	–	–	300	300
<i>Uwagi: Podane liczby mogą być zawyżone, gdyż część pacjentów leczy się prywatnie i nie będą korzystali z zabezpieczenia systemowego. W przypadkach pediatrycznych iniekcje stosowane są tylko w przypadku ROP.</i>										
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego*	dorośli	7 000	5 000	5 000	2 000	100	500	500	500	20 600
	dzieci	0	0	100	200	5	30	30	50	415
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny**	dorośli	15 000	4 000	7 000	500	200	1 000	300	Rzadkie schorzenia mieszczą się w liczbach obok (np. chłoniak oczny)	28 000
	dzieci	0	0	0	100	<50	100	0		ok. 250
<i>Uwagi: Liczba pacjentów nie odpowiada liczbie iniekcji. Wielu pacjentów wymaga kilku iniekcji w trakcie roku, niektórzy do obu oczu, przy czym statystyki te są różne w zależności od choroby. Uwzględniono w szacunkach polskie dane z JGP – https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/raport-dot-hospitalizacji-igp-lipiec-2021. Dane pozostają mimo to bardzo szacunkowe. Autorowi nie są znane dane dotyczące sprzedaży leków do iniekcji doszkliskowych na rynek prywatny, które byłyby cennym uzupełnieniem tej analizy odpowiadając na pytanie o skalę współfinansowania terapii przez pacjentów.</i>										

Objaśnienia: * - oszacowanie własne eksperta;

** - źródła danych wskazane przez eksperta (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755466/>, <https://www.ajmc.com/view/overview-of-diabetic-macular-edema>, <https://bmjophth.bmj.com/content/5/1/e000304>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178209/>, <https://www.nature.com/articles/s41598-021-80989-z>, <https://eyewiki.aao.org/Endophthalmitis#Epidemiology>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575244/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099276/>, <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01646-3>);

*** - dot. wyłącznie pacjentów nieobjętych leczeniem w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych (suma pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do programu lekowego oraz wykluczonych z programu);

Uwagi: dane obejmują pacjentów niekwalifikujących się do programu lekowego B.70, B.120

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Tabela 47. Opinie ekspertów dotyczące krotności wykonywania iniekcji doszkliskowej w wymienionych wskazaniach.

Ekspert	Liczba lub odsetek pacjentów wymagających iniekcji doszkliskowych:															
	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych	w obu oczach	kilkukrotnych
	AMD	DME	RVO, BRVO	Inne schorzenia	zapalenie wnętrza gałki ocznej	obrzęk torbielowaty plamki (CME)	krótkowzroczność	niektóre schorzenia systemowe								
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	20%	4 000	20%	1 000	0	20 000	0	2 000	0	1 000	0	1 000	0	2 000	0	1 000
	<i>Uwagi: Obuoczne podawanie leku dotyczy właściwie tylko AMD i DME.</i>															
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	10%	100%	20%	100%	2%	100%	0	100%	0	100%	2%	20%	2%	20%	1%	20%
	<i>Uwagi: w większości schorzeń, poza wysoką krótkowzrocznością czy torbielowatym obrzękiem plamki leczenie polega na wielokrotnym podawaniu leku w zależności od aktywności choroby ocenianej w badaniu SOCT oraz BCVA</i>															
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	10%	95%	25%	95%	3%	90%	–	–	2%	80%	30%	85%	5%	70%	10%	50%
	<i>Uwagi: Łączna roczna liczba iniekcji poza programami lekowymi prawdopodobnie przekroczy ostatecznie 100 tys., ale można oczekiwać stopniowego narastania liczby w okresie kolejnych lat, co jest związane z reorganizacją AOS - większym ukierunkowaniem na iniekcje oraz starzeniem się populacji</i>															

Objaśnienia: „-” - pole nieuzupełnione przez eksperta

Tabela 48. Opinie eksperckie dotyczące przeciwwskazań do wykonania procedury iniekcji doszkliskowej.

Ekspert	Przeciwwskazania do wykonania procedury iniekcji doszkliskowej
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> • zawał do 6 miesięcy od incydentu • udar do 6 miesięcy od incydentu • bakteryjne schorzenie spojówki w stanie czynnym • ciąża i okres karmienia • uczulenie na lek lub jego składowe
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe: aktywne schorzenia zapalne gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki • ogólne: stan po świeżo przeżytym zawale i/lub udarze
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania dotyczą konkretnych grup leków i sytuacji klinicznych. • Przeciwwskazania do iniekcji doszkliskowych obejmują: <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic (wyjątkiem jest podawanie antybiotyków); 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki (wyjątkiem jest podawanie antybiotyków); 4) okres ciąży lub karmienia piersią (inhibitory VEGF); 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarcie odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia; 7) udar mózgu lub zawał serca w okresie ostatnich 6 miesięcy (względne przeciwwskazanie, tylko inhibitory VEGF); 8) nadmierna odpowiedź na steroidy w postaci znaczącego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (steroidy); 9) wgląd w dno oka uniemożliwiający monitorowanie leczenia; 10) trwale zniszczenie struktury większości plamki, które uniemożliwia odniesienie korzyści z leczenia.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Tabela 49. Opinie eksperckie dotyczące rekomendowanych substancji czynnych (produktów leczniczych) spośród wymienionych w formularzu grup leków, które zalecane byłyby do podawania w ramach iniekcji doszkliskowej realizowanej w poradni okulistycznej.

Ekspert	Substancje czynne przeznaczone do podawania w iniekcji doszkliskowej oraz ich dawkowanie		
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Grupa leków	Substancje czynne	Dawka i schemat dawkowania
	anty-VEGF*:	bewacyzumab	1,25 mg iniekcje powtarzane co 1 miesiąc
	sterydy*:	triamcynolon	4,0 mg triamcynolonu: iniekcje powtarzane co 1 miesiąc
		deksametazon	700 ug deksametazonu: iniekcje powtarzane co 3–6 miesiące
	antybiotyki:	ceftazydym	2,25 mg ceftazydymu: 1–2 iniekcje w zapaleniu wewnątrzgałkowym
		wankomycyna	1,0 mg wankomycyny: 1–2 iniekcje w zapaleniu wewnątrzgałkowym
	amfotercyna B	5–10 ug amfotercyny B: 1–2 iniekcje w zapaleniu wewnątrzgałkowym	
	linezolid	200 ug linezolidu: 1–2 iniekcje w zapaleniu wewnątrzgałkowym	
	amikacyna	400 ug amikacyny: 1–2 iniekcje w zapaleniu wewnątrzgałkowym	
leki immunosupresyjne:	infliximab	Pierwsze doniesienia – skuteczność nie jest jeszcze ustalona	
inne (jeżeli zasadne):	nd	nd	
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	Grupa leków	Substancje czynne	Dawka i schemat dawkowania
	anty-VEGF*:	aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab, brolicuzumab	wg ChPL
	sterydy*:	dexamethasone, fluocinolone	wg ChPL
	antybiotyki:	wankomycyna	Zwykle 1x dziennie
	leki immunosupresyjne:	nd	nd
	inne (jeżeli zasadne):	nd	nd
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	Grupa leków	Substancje czynne	Dawka i schemat dawkowania
	anty-VEGF*:	Pegaptanib Bewacyzumab (finansowany w programie lekowym DME, ale nie w pełnym zakresie) Ranibizumab (finansowany w programach lekowych ale nie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) Aflibercept (finansowany w programach lekowych, ale nie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) Brolicuzumab (finansowany w programie lekowym AMD, ale nie w pełnym zakresie odpowiadającym badaniu klinicznemu, które posłużyło do rejestracji leku)	Pegaptanib obecnie jest praktycznie niestosowany ze względu na niską skuteczność Bewacyzumab jest nadal lekiem podawanym poza wskazaniami rejestracyjnymi (trwa badanie kliniczne celem rejestracji leku biopodobnego w okulistyce), ale prawdopodobnie najczęściej wykorzystywanym na świecie w ramach iniekcji doszkliskowych. Schemat leczenia zależy od rodzaju choroby, stanu pacjenta, wyboru schematu przez lekarza oraz efektywności w trakcie leczenia. Lek podaje się nie częściej niż co 28 dni. Dawka to 1,25 mg/0,05 ml. Ranibizumab, dawka 0,5 mg / 0,05 ml. Schemat leczenia zależy od rodzaju choroby, stanu pacjenta, wyboru schematu przez lekarza oraz efektywności w trakcie leczenia. Lek podaje się nie częściej niż co 28 dni. Aflibercept, dawka 2 mg/0,05 ml. Schemat leczenia zależy od rodzaju choroby, stanu pacjenta, wyboru schematu przez lekarza oraz efektywności w trakcie leczenia. Lek podaje się nie częściej niż co 28 dni. Brolicuzumab, dawka 6 mg. Schemat leczenia zależy od rodzaju choroby, stanu pacjenta, wyboru schematu przez lekarza oraz efektywności w trakcie leczenia. Lek podaje się nie częściej niż co 28 dni.
	sterydy*:	Triamcynolon Deksametazon (finansowany w programie lekowym DME ale nie w pełnym zakresie)	Triamcynolon jest podawany zwykle w dawkach 2mg/0,05ml lub 4mg/0,1ml. Podania odbywają się co około 2–6 miesięcy w zależności od schorzenia i stanu siatkówki (najczęściej co 3 miesiące) Deksametazon jest podawany w postaci implantu 700 mikrogramów co 3–12 miesięcy w zależności od schorzenia i stanu siatkówki (najczęściej co 6 miesięcy)
	antybiotyki:	Wankomycyna 1 mg/0,1 ml Ceftazydym 2,25 mg/0,1 ml Amikacyna 0,4 mg/0,1 ml Gancyklowir 4 mg/0,1 ml Klindmacycyna 1 mg/0,1 ml Foscarnet 2,4 mg/0,1 ml Fomiwirsen 330 µm/0,05 ml Amfotercyna B 5 µm/0,1ml Worykonazol 50–100 µm/0,1 ml	Dawki podano obok – są to dawki podawane zwyczajowo, możliwe są modyfikacje. Nie wynikają one z randomizowanych badań klinicznych, a schemat leczenia jest zwykle dostosowany do stanu oka pacjenta. Najczęściej podanie jest kilkukrotne w cyklu leczenia.
	leki immunosupresyjne:	Metotreksat 400 µm/0,1ml	Liczba iniekcji zależy od schorzenia i stanu siatkówki – od pojedynczych do kilkunastu iniekcji w cyklu leczenia w okresie kilku miesięcy.

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Ekspert	Substancje czynne przeznaczone do podawania w iniekcji doszkliskowej oraz ich dawkowanie		
	<i>inne (jeżeli zasadne):</i>	Okryplazmina (Jetrea)	Jednorazowo ze względu na stosunek skuteczności do ceny w Polsce stosowana wyjątkowo rzadko.

*Objaśnienia: * - dotyczy substancji czynnych z grup anti-VEGF/sterydów, które nie są finansowane w ramach programów lekowych*

Tabela 50. Opinie eksperckie dotyczące szacowanego kosztu procedury iniekcji doszkliskowej wykonywanej w ramach poradni okulistycznej z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztów.

Ekspert	Szacowanego kosztu procedury iniekcji doszkliskowej wykonywanej w ramach poradni okulistycznej z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztów
Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> • Koszt procedury iniekcji doszkliskowej w tym: dezynfekcja, znieczulenie, narzędzia, personel, media, gabinet zabiegowy, wyroby medyczne (m.in. igła, strzykawka, ampułkostrzykawka, itp.): nie wskazano • Koszt dawki leku stosowanego w iniekcji doszkliskowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ leki anti-VEGF: – <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: 378,56 zł + koszt leku – podanie poza programem lekowym: 598 zł ○ leki sterydowe: <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: 378,56 zł + koszt leku – podanie poza programem lekowym: 598 zł ○ antybiotyki: 598 zł ○ leki immunosupresyjne: 598 zł ○ inne: 598 zł
dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	<ul style="list-style-type: none"> • Koszt procedury iniekcji doszkliskowej w tym: dezynfekcja, znieczulenie, narzędzia, personel, media, gabinet zabiegowy, wyroby medyczne (m.in. igła, strzykawka, ampułkostrzykawka, itp.): 500 zł/iniekcję • Koszt dawki leku stosowanego w iniekcji doszkliskowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ leki anti-VEGF: <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: 1 200–1 500 zł dla leków oryginalnych, średnio 500 zł dla bewacyzumabu; – podanie poza programem lekowym: jak wyżej; ○ leki sterydowe: <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: 2 900 zł; – podanie poza programem lekowym: jak wyżej
dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Koszt procedury iniekcji doszkliskowej w tym: dezynfekcja, znieczulenie, narzędzia, personel, media, gabinet zabiegowy, wyroby medyczne (m.in. igła, strzykawka, ampułkostrzykawka, itp.): 600 zł • Koszt dawki leku stosowanego w iniekcji doszkliskowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ leki anti-VEGF: <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: ok. 50 (bewacyzumab) – 800 zł (z uwzględnieniem podziału fio ki, w przypadku bewacyzumabu na dużą liczbę); – podanie poza programem lekowym: 30–800 zł w zależności od rodzaju leku i podziału na liczbę dawek z jednej fio ki. Ze względów bezpieczeństwa zdarza się, że mimo teoretycznej możliwości większego podziału jedna fiołka przypada na bardzo małą liczbę pacjentów; ○ leki sterydowe: <ul style="list-style-type: none"> – podanie w ramach programu lekowego: 3 000 zł – podanie poza programem lekowym: 20–100 (triamcynolon) – 4 000 zł (deksametazon) ○ antybiotyki: zwykle od kilkudziesięciu do kilkuset zł ○ leki immunosupresyjne: ok. 50 zł (metotreksat) ○ inne: 12 000 zł (okryplazmina)

Tabela 51. Opinie eksperckie dotyczące warunków formalnych, organizacyjnych oraz badań lub procedur medycznych, innych niż określone dla poradni okulistycznej w rozporządzeniu MZ ws. AOS, które powinny być uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta.

Warunki realizacji wymagane Rozporządzeniem MZ ws. AOS dla poradni okulistycznej	Wymagania dodatkowe w przypadku, gdy obecne warunki dla poradni okulistycznej nie obejmują niezbędnych elementów koniecznych do wykonania iniekcji doszkliskowej		
	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny
Warunki realizacji: gabinet diagnostyczno-zabiegowy	AOS przyszpitalny	Gabinet zabiegowy dedykowany do zabiegów okulistycznych, nie będący gabinetem diagnostycznym	bez uwag
Personel medyczny: 1) lekarz specjalista w dziedzinie okulistyki albo	bez uwag	bez uwag	Lekarz z doświadczeniem w zakresie podawania iniekcji do ciała szklistego powinien

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Warunki realizacji wymagane Rozporządzeniem MZ ws. AOS dla poradni okulistycznej	Wymagania dodatkowe w przypadku, gdy obecne warunki dla poradni okulistycznej nie obejmują niezbędnych elementów koniecznych do wykonania iniekcji doszkliskowej		
	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	dr hab. n. med. Maciej Gawęcki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. pomorskiego	dr hab. n. med. Sławomir Teper Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki Śląski Uniwersytet Medyczny
2) lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie okulistyki, a bo 3) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie okulistyki.			wykonywać lub nadzorować procedurę iniekcji doszkliskowej.
Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: 1) tablice do oceny ostrości wzroku; 2) kaseta szkieł okularowych; 3) oprawki okularowe próbne; 4) lampa szczelinowa; 5) oftalmoskop bezpośredni; 6) tonometr impresyjny lub aplanacyjny; 7) tablice Ishihary; 8) trójlustro Goldmanna; 9) perymetr (co najmniej kinetyczny); 10) keratometr ręczny lub autorefraktometr; 11) zestaw do iniekcji podspojówkowych i okołogałkowych; 12) zestaw do płukania i zglębniowania dróg łzowych.	bez uwag	<ul style="list-style-type: none"> • Stół operacyjny lub fotel zabiegowy • Lampa operacyjna • Stół k zabiegowy 	Kwalifikowanie i monitorowanie terapii podawanych do ciała szklistego wymaga badań wykonywanych przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT) oraz funduskamery do wykonania zdjęcia dna oka, w wielu przypadkach także angiografii optycznej koherentnej tomografii (OCTA). Rzadziej przydatne są także: angiografia fluoresceinowa (AF) i/lub indocyjaninowa. OCT, OCTA, funduskamera z opcją AF powinny być dostępne w AOS.
Dostępność badań lub procedur medycznych: 1) badania laboratoryjne i m krobiologiczne wykonywane w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych; 2) USG; 3) RTG.	bez uwag	bez uwag	bez uwag

10.2. Warunki realizacji świadczeń okulistycznych wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z zakresu AOS

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 ze zm.²⁸), określa wykaz oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz poziom finansowania przejazdu środkami transportu sanitarnego w przypadkach niewymienionych w art. 41 ust. 1 i 2 ustawy o świadczeniach.

Świadczenia gwarantowane obejmują świadczenia zawarte w ww. rozporządzeniu Ministra Zdrowia:

- porady specjalistyczne:
 - wykaz porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji określa zał. nr 1,
 - wykaz porad pielęgniarskich i porad położnej oraz warunki ich realizacji określa zał. nr 1a,
- badania diagnostyczne – wykaz badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji określa zał. nr 2,

²⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. 2016 r. poz. 357 ze zm.) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU201600035>)

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

- procedury zabiegowe ambulatoryjne – wykaz procedur zabiegowych ambulatoryjnych oraz warunki ich realizacji określa zał. nr 3,
- świadczenia w chemioterapii – wykaz określa załącznik nr 4 do rozporządzenia,
- inne świadczenia ambulatoryjne – wykaz innych świadczeń ambulatoryjnych oraz warunki ich realizacji określa zał. nr 5,
- świadczenia wykonywane w celu realizacji programów lekowych przysługujących świadczeniobiorcy na podstawie art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy, wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – *Prawo farmaceutyczne* (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977 z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10 określa zał. nr 6,
- porady pielęgniarskie – określa załącznik nr 1a,
- porady położnej – określa załącznik nr 1a.

W zakresie koniecznym do udzielania świadczeń gwarantowanych świadczeniodawca zapewnia świadczeniobiorcy nieodpłatnie badania diagnostyczne oraz leki i wyroby medyczne.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wymagania jakie powinni spełnić świadczeniodawcy przy udzielaniu porad specjalistycznych, badań diagnostycznych oraz zabiegów w zakresie narządu wzroku. Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych dla porad specjalistycznych z obszaru okulistyki oraz okulistyki dla dzieci są tożsame.

Tabela 52. Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych dla porady specjalistycznej z obszaru okulistyki w ramach ambulatoryjna opieki specjalistycznej.

Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
Porada specjalistyczna - okulistyka	Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie okulistyki albo 2) lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie okulistyki, a bo 3) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie okulistyki.
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	W miejscu udzielania świadczeń: 1) tablice do oceny ostrości wzroku; 2) kasety szkieł okularowych; 3) oprawki okularowe próbne; 4) lampa szczelinowa; 5) oftalmoskop bezpośredni; 6) tonometr impresyjny lub aplanacyjny; 7) tablice Ishihary; 8) trójlustro Goldmanna; 9) perymetr (co najmniej kinetyczny); 10) keratometr ręczny lub autorefraktometr; 11) zestaw do iniekcji podspojówkowych i okołogałkowych; 12) zestaw do płukania i zglębniowania dróg łzowych.
	Dostępność badań lub procedur medycznych	Dostęp do: 1) badań laboratoryjnych i m krobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych; 2) USG; 3) RTG.
	Pozostałe wymagania	W lokalizacji: gabinet diagnostyczno-zabiegowy.

Źródło: zał. 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Tabela 53. Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych dla porady specjalistycznej z obszaru okulistyki dla dzieci w ramach ambulatoryjna opieki specjalistycznej.

Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
Porada specjalistyczna – okulistyka dla dzieci	Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie okulistyki albo 2) lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie okulistyki, a bo 3) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie okulistyki.
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	W miejscu udzielania świadczeń: 1) tablice do oceny ostrości wzroku; 2) kasety szkieł okularowych; 3) oprawki okularowe próbne; 4) lampa szczelinowa; 5) oftalmoskop bezpośredni; 6) tonometr impresyjny lub aplanacyjny; 7) tablice Ishihary; 8) trójlustro Goldmanna; 9) perymetr (co najmniej kinetyczny); 10) keratometr ręczny lub autorefraktometr; 11) zestaw do iniekcji podspojówkowych i okołogałkowych; 12) zestaw do płukania i zglębniowania dróg łzowych.
	Dostępność badań lub procedur medycznych	Dostęp do: 1) badań laboratoryjnych i m krobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych; 2) USG; 3) RTG.
	Pozostałe wymagania	W lokalizacji: gabinet diagnostyczno-zabiegowy.

Źródło: zał. 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

10.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

10.3.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 2022.04.05)

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
11	Search: (((("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR ((injection*[Title/Abstract]) AND (intravitreal[Title/Abstract]))) OR (intravitreal[Title/Abstract] OR intra-vitreous[Title/Abstract] OR intra vitreous[Title/Abstract])) AND ((("Patients"[Mesh]) OR ("inpatient"[Title/Abstract] OR "in patient"[Title/Abstract] OR "outpatient"[Title/Abstract] OR "out patient"[Title/Abstract] OR "hospital"[Title/Abstract] OR "institution"[Title/Abstract] OR "admission"[Title/Abstract] OR "admitted"[Title/Abstract] OR "admit"[Title/Abstract] OR "confinement"[Title/Abstract] OR "clinic"[Title/Abstract] OR "clinics"[Title/Abstract] OR "clinical support"[Title/Abstract] OR "specialist"[Title/Abstract] OR "specialized treatment"[Title/Abstract] OR "specialised treatment"[Title/Abstract] OR "supervi"[Title/Abstract] OR "day care"[Title/Abstract] OR "day centre"[Title/Abstract] OR "day center"[Title/Abstract] OR "day unit"[Title/Abstract] OR "day treatment"[Title/Abstract] OR "residential"[Title/Abstract] OR "referral"[Title/Abstract] OR "referred"[Title/Abstract] OR "patient care"[Title/Abstract])))) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years	72
10	Search: (((("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR ((injection*[Title/Abstract]) AND (intravitreal[Title/Abstract]))) OR (intravitreal[Title/Abstract] OR intra-vitreous[Title/Abstract] OR intra vitreous[Title/Abstract])) AND ((("Patients"[Mesh]) OR ("inpatient"[Title/Abstract] OR "in patient"[Title/Abstract] OR "outpatient"[Title/Abstract] OR "out patient"[Title/Abstract] OR "hospital"[Title/Abstract] OR "institution"[Title/Abstract] OR "admission"[Title/Abstract] OR "admitted"[Title/Abstract] OR "admit"[Title/Abstract] OR "confinement"[Title/Abstract] OR "clinic"[Title/Abstract] OR "clinics"[Title/Abstract] OR "clinical support"[Title/Abstract] OR "specialist"[Title/Abstract] OR "specialized treatment"[Title/Abstract] OR "specialised treatment"[Title/Abstract] OR "supervi"[Title/Abstract] OR "day care"[Title/Abstract] OR "day centre"[Title/Abstract] OR "day center"[Title/Abstract] OR "day unit"[Title/Abstract] OR "day treatment"[Title/Abstract] OR "residential"[Title/Abstract] OR "referral"[Title/Abstract] OR "referred"[Title/Abstract] OR "patient care"[Title/Abstract]))))	4,764

– świadczenie opieki zdrowotnej polegające na podaniu leków do ciała szklistego w ramach procedury iniekcji doszkliskowej realizowanej w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
9	Search: ("Patients"[Mesh]) OR ("inpatient"[Title/Abstract] OR "in patient"[Title/Abstract] OR "outpatient"[Title/Abstract] OR "out patient"[Title/Abstract] OR "hospital"[Title/Abstract] OR "institution"[Title/Abstract] OR "admission"[Title/Abstract] OR "admitted"[Title/Abstract] OR "admit"[Title/Abstract] OR "confinement"[Title/Abstract] OR "clinic"[Title/Abstract] OR "clinics"[Title/Abstract] OR "clinical support"[Title/Abstract] OR "specialist"[Title/Abstract] OR "specialized treatment"[Title/Abstract] OR "specialised treatment"[Title/Abstract] OR "supervi"[Title/Abstract] OR "day care"[Title/Abstract] OR "day centre"[Title/Abstract] OR "day center"[Title/Abstract] OR "day unit"[Title/Abstract] OR "day treatment"[Title/Abstract] OR "residential"[Title/Abstract] OR "referral"[Title/Abstract] OR "referred"[Title/Abstract] OR "patient care"[Title/Abstract])	4,257,776
8	Search: "inpatient"[Title/Abstract] OR "in patient"[Title/Abstract] OR "outpatient"[Title/Abstract] OR "out patient"[Title/Abstract] OR "hospital"[Title/Abstract] OR "institution"[Title/Abstract] OR "admission"[Title/Abstract] OR "admitted"[Title/Abstract] OR "admit"[Title/Abstract] OR "confinement"[Title/Abstract] OR "clinic"[Title/Abstract] OR "clinics"[Title/Abstract] OR "clinical support"[Title/Abstract] OR "specialist"[Title/Abstract] OR "specialized treatment"[Title/Abstract] OR "specialised treatment"[Title/Abstract] OR "supervi"[Title/Abstract] OR "day care"[Title/Abstract] OR "day centre"[Title/Abstract] OR "day center"[Title/Abstract] OR "day unit"[Title/Abstract] OR "day treatment"[Title/Abstract] OR "residential"[Title/Abstract] OR "referral"[Title/Abstract] OR "referred"[Title/Abstract] OR "patient care"[Title/Abstract]	4,235,516
7	Search: "Patients"[Mesh]	75,065
6	Search: (("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR ((injection*[Title/Abstract]) AND (intravitreal[Title/Abstract]))) OR (intravitreal[Title/Abstract] OR intra-vitreous[Title/Abstract] OR intra vitreous[Title/Abstract])	18,492
5	Search: intravitreal[Title/Abstract] OR intra-vitreous[Title/Abstract] OR intra vitreous[Title/Abstract]	1,074
4	Search: (injection*[Title/Abstract]) AND (intravitreal[Title/Abstract])	14,381
3	Search: intravitreal[Title/Abstract]	20,163
2	Search: injection*[Title/Abstract]	615,443
1	Search: "Intravitreal Injections"[Mesh]	8,847

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 2022.04.05)

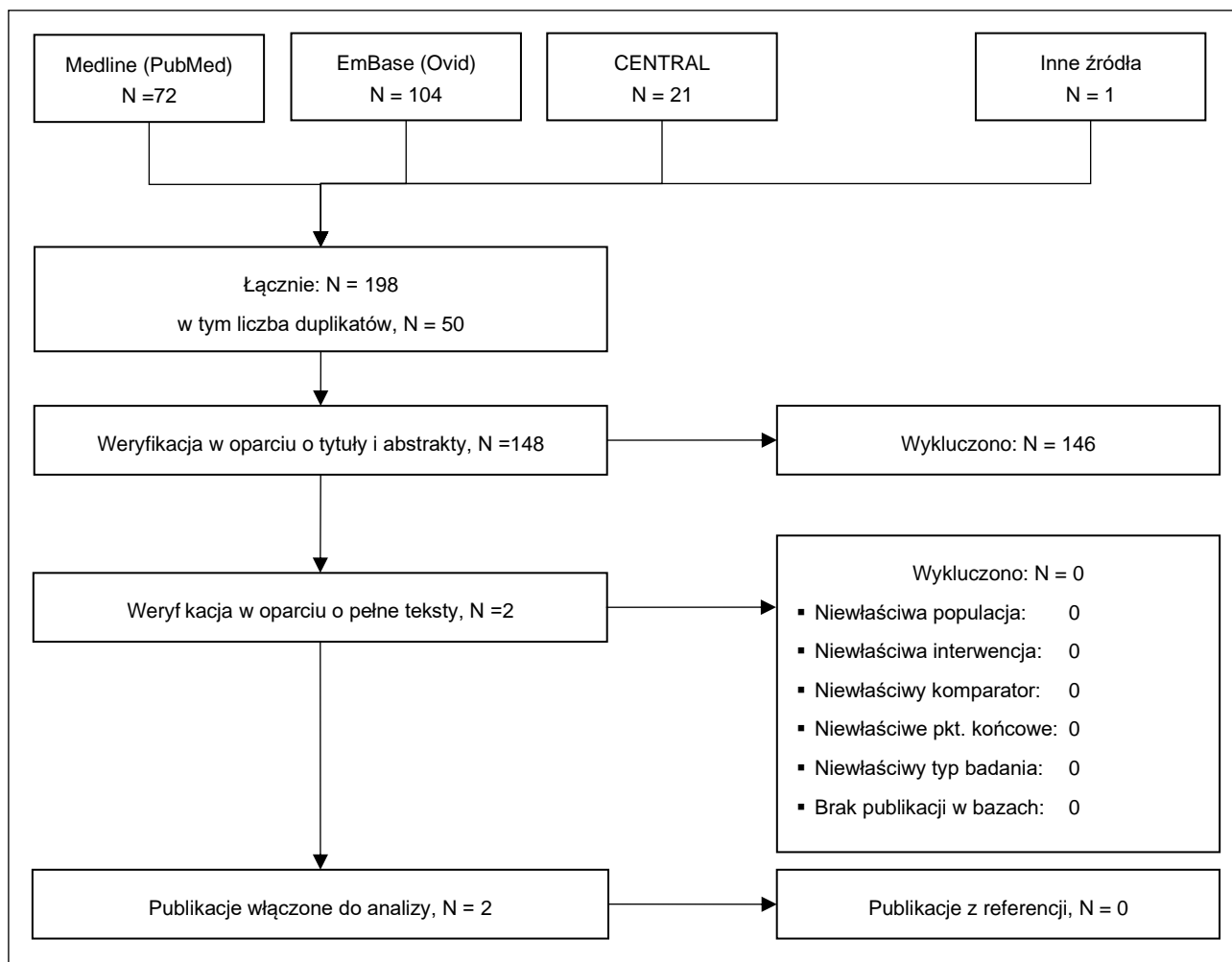
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp intravitreal drug administration/	6101
2	"injection*".ab,kw,ti.	705 710
3	(intravitreal or intravitreous or intra-vitreous or intra vitreous).ab,kw,ti.	26 727
4	2 and 3	19 631
5	1 or 4	21 298
6	exp patient/	2 727 607
7	("inpatient" or "in patient" or "outpatient" or "out patient" or "hospital" or "institution" or "admission" or "admitted" or "admit" or "confinement" or "clinic" or "clinics" or "clinical support" or "specialist" or "specialized treatment" or "specialised treatment" or "supervi" or "day care" or "day centre" or "day center" or "day unit" or "day treatment" or "residential" or "referral" or "referred" or "patient care").ab,kw,ti.	5 979 602
8	6 or 7	7 192 717
9	5 and 8	6 583
10	limit 9 to yr="2012 - 2022"	5 341
11	limit 10 to (meta analysis or "systematic review")	104

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 2021.03.02)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Intravitreal Injections] explode all trees	941
#2	(injection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100 467
#3	(intravitreal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 149
#4	#2 and #3	3 355
#5	(intravitreous OR intra-vitreous OR intra vitreous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 180
#6	#5 and #2	3 358
#7	#1 or #4 or #6	3 366
#8	MeSH descriptor: [Patients] explode all trees	2 962

#9	("inpatient*" OR "in patient*" OR "outpatient*" OR "out patient*" OR "hospital*" OR "institution*" OR "admission*" OR "admitted" OR "admit" OR "confinement" OR "clinic" OR "clinics" OR "clinical support" OR "specialist" OR "specialized treatment" OR "specialised treatment" OR "supervi*" OR "day care" OR "day centre*" OR "day center*" OR "day unit*" OR "day treatment*" OR "residential" OR "referral" OR "referred" OR "patient care"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 152 145
#10	#8 or #9	1 152 230
#11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Apr 2022, in Cochrane Reviews	21

10.3.2. Diagram selekcji badań



10.3.3. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 57. Charakterystyka publikacji – iniekcje doszkliskowe – przeglądy systematyczne.

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p>Li 2021</p> <p>Safety of Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injection in Office-Based vs Operating Room Settings</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ta praca była wspierana z grantu 2019ZX09301113 z National Major Scientific and Technological Special Project for "Significant New Drugs Development" podczas trzydziestego planu pięcioletniego (Dr X. Sun), grant 81730026 z National Nature Science Foundation of China (Dr X. Sun), granty 19495800700 (Dr X. Sun) i 19YF1439800 (Dr Li) przyznane przez Science and Technology Commission of Shanghai Municipality oraz grant 201940151 z Scientific Project of Shanghai Municipal Health Commission (Ms Jia).</p> <p>Sponsorzy grantów nie odgrywali żadnej roli w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu badania; gromadzeniu, zarządzaniu, analizie i interpretacji danych; przygotowaniu, recenzji lub zatwierdzeniu manuskryptu; oraz decyzji o przekazaniu go do publikacji.</p>	<p>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę, aby ustalić, czy miejsce wykonywania iniekcji doszkliskowych (gabinet zabiegowy w porównaniu z salą operacyjną) ma wpływ na ryzyko występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentów leczonych lekami anti-VEGF.</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których wykonywano iniekcje do ciała szklistego (IVI) preparatów anti-VEGF <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentach, którzy otrzymali IVI tylko z lekami anti-VEGF lub w połączeniu z panretinalną fotokoagulacją, laserem lub terapią fotodynamiczną; iniekcje doszkliskowe zostały wykonane w gabinecie lub sali operacyjnej; przedstawiono wynki dotyczące bezpieczeństwa po zastosowaniu anti-VEGF IVI; pierwotne badania kliniczne, RCT, nierandomizowane kohorty porównawcze, badanie przekrojowe, serie przypadków; artykuły w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykonanie iniekcje do ciała szklistego preparatów anti-VEGF w gabinecie zabiegowym <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykonanie iniekcje do ciała szklistego preparatów anti-VEGF w sali operacyjnej <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźniki występowania: <ul style="list-style-type: none"> zapalenia wnętrza gałki ocznej; zapalenia gałki ocznej z dodatnim posiewem bakteryjnym; odwarstwienia siatkówki, krwotoku do ciała szklistego; wzrostu ciśnienia śródgałkowego; zapalenia wewnątrzgałkowego; innych ocznych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (AE). 	<p><u>Włączone badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 31 badań retrospektywnych jedno i wielośrodkowych liczba iniekcji doszkliskowych: N= 1 275 815, z których: <ul style="list-style-type: none"> Ng= 944 765 – liczba iniekcji wykonana w gabinecie zabiegowym; Ns= 302 039 – liczba iniekcji wykonana w sali operacyjnej; Ng/Ns= 29 011 liczba iniekcji, które wykonano w gabinecie zabiegowym lub w sali operacyjnej; badania porównawcze – liczba iniekcji: <ol style="list-style-type: none"> Tabandeh 2014, N=11 257 (Ns=3 047, Ng=8 210); Abell 2012, N=11 257 (Ng=3 376, Ns=8873) badania obejmujące serie przypadków – liczba iniekcji: <ol style="list-style-type: none"> Borkar, 2018, Ng=101 932 Juncal, 2019, Ng=9 798 Goldberg, 2014, Ng=5 356 Fintak, 2008, Ng=26 905 Pilli 2008, Ng=9 848 Frenkel, 2010, Ng=241 Haider, 2017, Ng=1 047 Rayess, 2016, Ng=503 890 Storey, 2013, Ng=117 171 Moshfeghi 2011, Ng=58 307 Chaudhary 2013, Ng= 49 002 Shimada 2013, Ng=13 759 Cheung 2012, Ng=14 839 Fineman 2013, Ng=10 164 Englander 2013, Ng=10 083 Jan 2016, Ns=6 107 Freiberg 2017, Ns=134 701 Wani 2016, Ns=5 429 Hasler 2015, Ns=38 503 Casparis 2014, Ns=40 005 Zafar 2018, Ns=11 128

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p><u>Cel:</u> Ocena wyników bezpieczeństwa podawania leków anti-VEGF za pomocą iniekcji doszkliskowych (IVI) na sali operacyjnej w porównaniu z gabinetem zabiegowym</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa i jakościowa</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> <p><u>Konflikty interesów:</u> zadeklarowano u trzech autorów (Dr Li, Dr J. Sun, Ms Jia). Poza tym nie zgłoszono żadnych innych konfliktów interesów.</p>	<p><u>Okres wyszukiwania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bez dolnej granicy czasu do lipca 2020 r. (PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov). <p><u>Słowa kluczowe dla wyszukiwania przeprowadzonego w przeględzie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lucentis, ranibizumab, eye, afl bercept, conbercept, Beovu, brolicizumab, bevacizumab, anti-VEGF, operating room office-based, office, intravitreal injection, IVI. 	<p>22. Zhang 2015, Ns=35 23. Brynskov 2014, Ns=20 293 24. Mishra, 2018, Ns=15 956 25. Nentwich, 2014, Ns=17 962</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania obejmujące serie przypadków – liczba pacjentów: 26. Ou 2019, Ns(e)=44 27. Istek, 2014, Ns(e)=32 • badania, w których IVI wykonane zostały w gabinecie zabiegowym vs w sali operacyjnej: 1. Busch 2019*, Ng/Ns=78 2. Chen 2011, Ng/Ns=29 011 <p>* - nie określono proporcji IVI wykonywanych w gabinecie zabiegowym vs w sali operacyjnej</p>
<p>Bande 2017</p> <p>Intravitreal injections of anti-VEGF agents and antibiotic prophylaxis for endophthalmitis: A systematic review and meta-analysis</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p> <p><u>Cel:</u> częstość występowania, rozpowszechnienie lub ryzyko wystąpienia poiniekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w związku z profilaktycznym podawaniem antybiotyków miejscowych przed lub po wstrzyknięciach anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab i aflibercept) oraz</p>	<p>Przeprowadzony został przegląd systematyczny i metaanaliza, aby ustalić, czy stosowanie miejscowych antybiotyków jest korzystnym leczeniem profilaktycznym zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentów leczonych lekami anti-VEGF. Oceniono również czy miejsce wykonywania procedury – lokalizacja (tj. sala operacyjna w porównaniu z gabinetem zabiegowym w poradni specjalistycznej) nie ma istotnego wpływu na występowanie zapalenia wnętrza gałki ocznej.</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których wykonywano iniekcje do ciała szklistego preparatów anti-VEGF <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci > 18 r.ż. • badania, w których pacjenci otrzymywali doszkliskowe iniekcje anti-VEGF; • badania oceniające częstość występowania, rozpowszechnienie lub ryzyko wystąpienia poiniekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w związku z profilaktycznym podawaniem antybiotyków miejscowych przed lub po wstrzyknięciach anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab i aflibercept) oraz profilaktycznym podaniu antybiotyków (zmiennie niezależne); • badania opublikowane w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci < 18 r.ż. 	<p><u>Włączone badania:</u> n=8 badań retrospektywnych (N= 276 774 iniekcji, w tym N(AB)= 109 178 (39,45%) iniekcji powiązanych z antybiotykiem, oraz N(nAB)= 114 821 (60,55%) bez antybiotyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falavarjani 2013, N= 5 901, N(AB)= 3 975, N(nAB)=1 926 • Cheung 2012, N= 14 960, N(AB)= 10 061, N(nAB)=4 899 • Fineman 2013, N= 10 164, N(AB)= 7 415, N(nAB)=2 749 • Mason 2008, N= 5 233, N(AB)= 3 975, N(nAB)=8 108 • Park 2013, N= 16 186, N(AB)= 8 078, N(nAB)=2 616 • Falavarjani 2015, N= 8 037, N(AB)= 2 771, N(nAB)=5 266 • Storey 2016, N= 147 479, N(AB)= 57 654, N(nAB)=89 825 • Li 2016, N= 68 814, N(AB)= 16 607, N(nAB)=25 207

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p>profilaktycznym podaniu antybiotyków</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa i jakościowa</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p> <p><u>Konflikty interesów:</u> nie zadeklarowano żadnego z autorów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których pacjenci byli leczeni doszkliskowymi wstrzyknięciami anti-VEGF w połączeniu z inną strategią terapeutyczną (na przykład terapia fotodynamiczna); • badania obejmujące doszkliskowe wstrzyknięcia triamcynolonu lub innego rodzaju stosowanego steroidu jako głównego środka terapeutycznego lub w połączeniu z innymi środkami anti-VEGF; • opisy przypadków, artykuły, opinie. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyczne podanie antybiotyków u pacjentów, u których zastosowano iniekcje do ciała szklistego preparatów anti-VEGF <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje do ciała szklistego preparatów anti-VEGF bez profilaktycznego stosowania antybiotyków <p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • względne ryzyko (RR) zapalenia wnętrza gałki ocznej; <p><u>Okres wyszukiwania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • styczeń 2007 r. do grudnia 2016 r. (MEDLINE and EMBASE, Cochrane Library) <p><u>Słowa kluczowe dla wyszukiwania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • „zapalenie wnętrza gałki ocznej” , • „antybiotyk”, • „wstrzyknięcie do ciała szklistego”. 	

Tabela 58. Charakterystyka oraz warunki wykonania procedury iniekcji doszkliskowej w badaniach włączonych do przeglądu Li 2021.

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku
		rękawiczki	maseczka (proponowana cisza)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
Badania komparatywne												
Tabandeh 2014	GZ	N	N (N)	N	T	NR	NR	T	N	T	NR	Bewacizumab został wstępnie zapakowany przez aptekę mieszającą. Ranibizumab przygotowano przed wstrzyknięciem zgodnie z instrukcją na opakowaniu.
	SO	T	T (T)	T	T	T	NR	T	T	T	NR	Bewacizumab przygotowano z butelki podstawowej przy użyciu samodzielnego systemu do rekonstrukcji leku z filtrem

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku
		rękawiczki	maseczka (proponowana cisza)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		
												0,22 µm. Bewacizumab i ranibizumab przygotowano przed wstrzyknięciem.
Abell 2012	GZ	T	T	T	T	NR	NR	T	NR	T	NR	NR
	SO	T	T	T	T	NR	NR	T	NR	N	NR	NR
Badania jednoramienne – gabinet zabiegowy												
Borkar 2018	GZ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	T	NR	T	T	Zastrzyki z bewacizumabu podawano za pomocą fabrycznie zapakowanych strzykawk. Strzykawki afl berceptu załadowano z fiolek jednorazowych. Zastrzyki ranibizumabu podawano za pomocą strzykawk załadowanych z jednorazowych fiolek lub ampulko-strzykawk.
Juncal 2019	GZ	N	N (T)	NR	T	NR	NR	T	N	N	T	Strzykawki z afl berceptem (2,0 mg/0,05 ml) pobrano z fiolek jednorazowych. Wstrzyknięcia bewacizumabu (1,25 mg/0,05 ml) składały się z fabrycznie zapakowanych strzykawk. Wstrzyknięcia ranibizumabu (0,5 mg/0,05 ml) obejmowały obie ampulko-strzykawki lub były pobierane z fiolek jednorazowego użytku.
Goldberg 2014	GZ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	T	NR	T	T ^a	Afl bercept był dostarczany w jednodawkowych, jałowych szklanych fiolkach.
Fintak 2008	GZ	NR	NR	NR	TBD ^b	NR	NR	T	NR	T	NR	Większość podawanych do ciała szklistego iniekcji bewacizumabu została podzielona na porcje do 1 ml strzykawki przez aptekę mieszającą. Bewacizumab (1,25 mg/ 0,05 ml) był w fiolce do wielokrotnego użytku, a ranibizumab (0,5 mg/ 0,05 ml) w fiolce do jednorazowego użytku.
Pilli 2008	GZ	NR	NR	N	TBD ^b	NR	NR	T	N	NR	NR	NR
Frenkel 2010	GZ	N ^c	NR	NR	TBD ^b	NR	NR	T	T	T	NR	NR
Haider 2017	GZ	T	T	T	T	T	NR	T	T	T	NR	Zarejestrowany farmaceuta opracował preparat bewacizumabu do wstrzykiwań, a następnie został dostarczony do szpitala.
Rayess 2016	GZ	NR	NR	NR	T	NR	NR	T	N	T ^d	NR	Bewacizumab został przepakowany do strzykawk w aptekach mieszających;

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku
		rękawiczki	maseczka (proponowana cisza)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		
												Strzykawki z ran bizumabem i afl berceptem załadowano z fiolek jednorazowego użytku.
Storey 2013	GZ	N	N	N	TBD ^e	NR	NR	T	T	T ^f	NR	NR
Moshfeghi 2011	GZ	N ^e	N	N	T	NR	NR	T	N	T ^g	NR	NR
Chaudhary 2013	GZ	N ^h	N	N	T	NR	NR	T	T	T	NR	NR
Shimada 2013	GZ	T	T (T)	T	T	NR	NR	T	T	T	NR	NR
Cheung 2012	GZ	T ⁱ	N	T ⁱ	T	NR	NR	T	T ⁱ	T ⁱ	NR	NR
Fineman 2013	GZ	N	N	N	N	NR	NR	T	N	T ^j	NR	NR
Englander 2013	GZ	T ^k	T ^k	T ^k	T ^k	NR	NR	T	T ^k	T ^k	NR	NR
Badania jednoramienne – sala operacyjna												
Jan 2016	SO	T	NR	NR	T	NR	NR	T	NR	T	NR	Wstrzyknięcia bewacyzumabu przygotowano z tej samej fio ki poprzez wielokrotne pobranie z zachowaniem aseptycznych środków ostrożności. Bewacizumab 0,05 ml pobrano aseptycznie z fio ki do strzykawki insulinowej 30G i wstrzyknięto dołnoskroniowo.
Freiberg 2017	SO	T	T	T	T	NR	T	T	N	T ⁱ	NR	Bewacyzumab (1,25 mg/0,05 ml) został przygotowany aseptycznie do stosowania wewnątrzgałkowego przez licencjonowane i certyfikowane apteki mieszające. Ranibizumab był dostępny w napełnionych strzykawkach. Aflibercept został dostarczony przez odpowiedniego producenta.
Wani 2016	SO	T	T	T/N ^m	T/N ⁿ	T	N	T	NR	T	NR	Wszystkie 4 ml bewacyzumabu należy pobrać sterylną strzykawką o pojemności 5 ml. Iglę usuwa się, a nową igłę mocuje się do 5 ml strzykawki i 0,1 ml bewacyzumabu przenosi się do strzykawkę insulinowych z tłokiem usuniętym przez pielęgniarkę szorującą. Tłok strzykawki insulinowej zostaje wymieniony, a dawka jest dostosowana do 0,05 ml. Procedurę tę powtarza się, aż wymagana liczba strzykawkę zostanie załadowana bewacyzumabem.

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku
		rękawiczki	maseczka (proponowana cisza)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		
Hasler 2015	SO	T	T	T	T	NR	NR	T	N	T	NR	Ranibizumab (0,05 ml) był dostarczany w niestandardowych opakowaniach zawierających strzykawkę, igły i lekarstwa.
Casparis 2014	SO	T	T	T	T	NR	T	T	N	T/N ^o	NR	Dostępny w handlu bewacyzumab został przygotowany aseptycznie do stosowania wewnątrzgałkowego (1,25 mg/0,05 ml) przez lokalne certyfikowane apteki mieszające. Ranibizumab i aflibercept stosowano w postaci dostarczonej przez odpowiedniego producenta.
Ou 2019	SO	NR	NR	NR	NR	NR	T	NR	NR	T	N	NR
Zafar 2018	SO	T	T (T)	T	T	T	NR	T	N	T	NR	NR
Zhang 2015	SO	NR	NR	NR	T ^b	NR	NR	T	NR	NR	N	NR
Istek 2014	SO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	T	NR	NR	NR	NR
Brynskov 2014	SO	T	T	T	T	T	NR	T	N	T	N	NR
Mishra 2018	SO	T	T	T	T ^b	NR	NR	T	T	T	NR	Podane dawki wynosiły 1,25 mg (0,05 ml z 25 mg/ml) bewacyzumabu, 0,5 mg (0,05 ml z 10 mg/ml) ranibizumabu. W latach 2009–2011 iniekcje Bewacyzumabu pobierano z jednej fiołki. W latach 2012–2016 bewacyzumab był dozowany aseptycznie w własnej aptece mieszanej z jednej fiołki o pojemności 4 ml do 25 pojedynczych strzykawkę tuberkulinowych o pojemności 1 cm ³ i pakowanych pojedynczo.
Nentwich 2014	SO	T	T	T	T	NR	NR	T	N	T	NR	NR
Badania jednoramienne – gabinet zabiegowy lub sala operacyjna												
Busch 2019	GZ/SO	T ^l	T ^l	NR	NR	NR	NR	NR	T ^l	T ^l	NR	NR
Chen 2011	GZ/SO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	T	T	T	NR	NR

Objaśnienia: GZ – gabinet zabiegowy; SO – sala operacyjna; PVI – jodopowidon; NR – nie raportowano;

a - czterech pacjentów otrzymało obustronne iniekcje afliberceptu; *b* - w badaniu brak opisu, czy wziernik jest sterylny, czy nie; *c* – użyto rękawiczek niesterylnych; *d* – w początkowym okresie badania pacjentom rutynowo przepisywano po wstrzyknięciu miejscowe antybiotyki w celach profilaktycznych, po czym nastąpił okres przejściowy, w którym niektórzy lekarze kontynuowali leczenie. Wreszcie, antybiotyki nie były rutynowo przepisywane; *e* - lekarze indywidualnie określali zastosowanie rozwórki powiekowej; *f* – wszyscy pacjenci od 1 stycznia 2009 r. do 30 kwietnia 2011 r. otrzymywali antybiotyki po wstrzyknięciu, natomiast wszyscy pacjenci od 1 stycznia 2012 r. do 1 października 2012 r. nie otrzymywali; *g* – zgodnie z preferencjami lekarza; *h* - Niektórzy lekarze nosili niesterylne rękawiczki, podczas gdy niektórzy w ogóle nie nosili rękawiczek; *i* – wykorzystano część pacjentów; *j* – używany do października 2011 r.; *k* – część leczenia stosowanego przez okulistów; *l* –

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku
		rękawiczki	maseczka (proponowana cisza)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		

pooperacyjne antybiotyki różniły się w zależności od lokalizacji; m – serweta została użyta tylko w jednym miejscu; n - rozwórka powiekowa była używana tylko w jednym miejscu; o – antybiotyki miejscowe po wstrzyknięciu stosowano tylko w jednym szpitalu.

Tabela 59. Charakterystyka oraz warunki wykonania procedury iniekcji doszkliskowej w badaniach włączonych do przeglądu Bande 2017.

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku i procedura iniekcji
		rękawiczki	maseczka (ograniczenie rozmów)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		
Badania jednoramienne – gabinet zabiegowy w poradni specjalistycznej												
Cheung 2012	GZ	T ^a	N	T ^a	T	NR	NR	T	T ^a	T ^a	NR	Lek z fio ki pobrano do strzykawki tuberkulinowej o pojemności 1 mililitra. Iniekcję wykonano za pomocą świeżej igły w rozmiarze 30, w odległości 3,5 do 4,0 mm od rąbka skroniowego górnego, gdzie zastosowano roztwór jodopowidonu. Igła wprowadzono przez pars plana.
Fineman 2013	GZ	N	N	N	N ^b	NR	NR	T	N	T ^h	NR	Iniekcję podawano od 3 mm do 4 mm za rąbką przez pars plana za pomocą igły 30 lub 31 mm.
Mason 2008	GZ	NR	NR	NR	T ^c	NR	NR	T	T ^c	T ^c	NR	We wszystkich przypadkach zadbano o to, aby igła nie dotykała powiek ani rzęs. Zastrzyki podawano w dolny kwadrant skroniowy cztery milimetry od rąbka rogówki, po dwóch minutach podawania 5% roztworu jodopowidonu. Bewacyzumab (1,25 mg/0,05 ml) podawano za pomocą igły 30 G do dolnego pars plana w znieczuleniu miejscowym.
Park 2013	GZ	T	T (T)	T	T	NR	NR	T	T ^d	T	NR	Lek z fio ki pobrano do strzykawki tuberkuliny o pojemności 1 ml i do wstrzyknięcia zastosowano świeżą igłę 30 G. Iniekcje wykonywano w odległości od 3,5 do 4,0 mm od rąbka skroniowego górnego, gdzie podawano roztwór jodopowidonu. Igłę wprowadzano pars plana.
Storey 2016	GZ	NR	NR	N	T ^e	NR	NR	T	T	T	NR	NR

Badanie	Miejsce wykonania iniekcji	Warunki sterylne (T/N)									Wstrzyknięcie obustronne tego samego dnia	Przygotowanie leku i procedura iniekcji
		rękawiczki	maseczka (ograniczenie rozmów)	serweta	rozwórka powiekowa	antyseptyka rąk	laminarny przepływ powietrza	PVI	antybiotyki			
									przed IVI	po IVI		
Li 2016	GZ	NR	N	N	T	NR	NR	T	T ^g	T ^g	NR	Iniekcje wykonywano od 3,5 mm do 4 mm za rąbkciem rogówkowo-twardówkowym, doskroniowo lub nadskroniowo.
Badania jednoramienne – sala operacyjna												
Falavarjani 2013	SO	NR	NR	NR	T	NR	NR	NR	N	T ^e	NR	Gumową osłonę fio ki z bewacyzumabem przetarto bawełną nasączoną 5% roztworem jodopowidonu. Do każdej iniekcji, za pomocą strzykawki insulinowej, z fio ki pobierano 0,05 ml lub 0,1 ml bewacyzumabu (1,25–2,5 mg). Iniekcję do ciała szklistego wykonano 3 mm do 4 mm za rąbkciem, przy użyciu nowej igły 30 G.
Falavarjani 2015	SO ^f	NR	T	NR	T	NR	NR	NR	N	T	NR	Gumową osłonę fio ki z bewacyzumabem przetarto bawełną nasączoną 5% roztworem jodopowidonu. Do każdej iniekcji, za pomocą strzykawki insulinowej, z fiołki pobierano 0,05 ml lub 0,1 ml bewacyzumabu (1,25–2,5 mg). Iniekcję do ciała szklistego wykonano 3-4 mm za rąbkciem, przy użyciu nowej igły 30 G.

Objaśnienia: GZ – gabinet zabiegowy; SO – sala operacyjna; PVI – jodopowidon; NR – nie raportowano;

a – nie użyto sterylnych rękawiczek ani serwety, gdyż stanowiło to część protokołu badania; b - oburęcznie wspomaganą techniką retrakcji powiek; c – do indywidualnej decyzji lekarza; około 50% wstrzyknięć wykonano przy użyciu wziernika powiekowego, a około 50% pacjentów stosowało gatifloksacynę po wstrzyknięciu; d – tylko w grupie pacjentów z antybiotykiem wg protokołu badania; e - indywidualna decyzja lekarza; f – iniekcje doszkliskowe wykonywane były przez lekarzy w trakcie specjalizacji; g – antybiotyki stosowano podczas iniekcji w pierwszych dwunastu miesiącach badania, w późniejszym okresie zrezygnowano ze stosowania; h – używany do października 2011 r.

10.4. Przegląd analiz ekonomicznych

10.4.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
27	((("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR (((injection*[Title/Abstract]) OR (infusion*[Title/Abstract])) AND ((intravitreal[Title/Abstract]) OR ((intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract])))) AND (((((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (cost effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost benefit*[Title/Abstract])) OR (cost[Title/Abstract])) OR (cea[Title/Abstract])) OR (cua[Title/Abstract])) OR (budget impact[Title/Abstract])) OR (BIA[Title/Abstract])) OR (markov[Title/Abstract])) OR (economic*[Title/Abstract])) OR ("Decision Trees"[Mesh])) OR (decision tree*[Title/Abstract])) Filters: in the last 5 years	220
26	((("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR (((injection*[Title/Abstract]) OR (infusion*[Title/Abstract])) AND ((intravitreal[Title/Abstract]) OR ((intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract])))) AND (((((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (cost effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost benefit*[Title/Abstract])) OR (cost[Title/Abstract])) OR (cea[Title/Abstract])) OR (cua[Title/Abstract])) OR (budget impact[Title/Abstract])) OR (BIA[Title/Abstract])) OR (markov[Title/Abstract])) OR (economic*[Title/Abstract])) OR ("Decision Trees"[Mesh])) OR (decision tree*[Title/Abstract]))	402
25	((((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (cost effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost benefit*[Title/Abstract])) OR (cost[Title/Abstract])) OR (cea[Title/Abstract])) OR (cua[Title/Abstract])) OR (budget impact[Title/Abstract])) OR (BIA[Title/Abstract])) OR (markov[Title/Abstract])) OR (economic*[Title/Abstract])) OR ("Decision Trees"[Mesh])) OR (decision tree*[Title/Abstract]))	869 162
24	decision tree*[Title/Abstract]	11 982
23	"Decision Trees"[Mesh]	11 931
22	economic*[Title/Abstract]	344 532
21	markov[Title/Abstract]	26 250
20	BIA[Title/Abstract]	4 135
19	budget impact[Title/Abstract]	1 783
18	cua[Title/Abstract]	1 567
17	cea[Title/Abstract]	25 314
16	cost[Title/Abstract]	501 410
15	cost benefit*[Title/Abstract]	13 437
14	cost effectiveness[Title/Abstract]	69 129
13	cost-utility[Title/Abstract]	5 713
12	"Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	89 151
11	((("Intravitreal Injections"[Mesh]) OR (((injection*[Title/Abstract]) OR (infusion*[Title/Abstract])) AND ((intravitreal[Title/Abstract]) OR ((intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract]))))	18 295
10	((injection*[Title/Abstract]) OR (infusion*[Title/Abstract])) AND ((intravitreal[Title/Abstract]) OR ((intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract]))	15 054
9	(intravitreal[Title/Abstract]) OR ((intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract]))	21 074
8	(intra-vitreous[Title/Abstract]) OR (intra-vitreous[Title/Abstract])	1 074
7	intra-vitreous[Title/Abstract]	37
6	intra-vitreous[Title/Abstract]	1 072
5	intravitreal[Title/Abstract]	20 196
4	(injection*[Title/Abstract]) OR (infusion*[Title/Abstract])	849 266
3	infusion*[Title/Abstract]	258 662
2	injection*[Title/Abstract]	616 001
1	"Intravitreal Injections"[Mesh]	8 885

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2022)

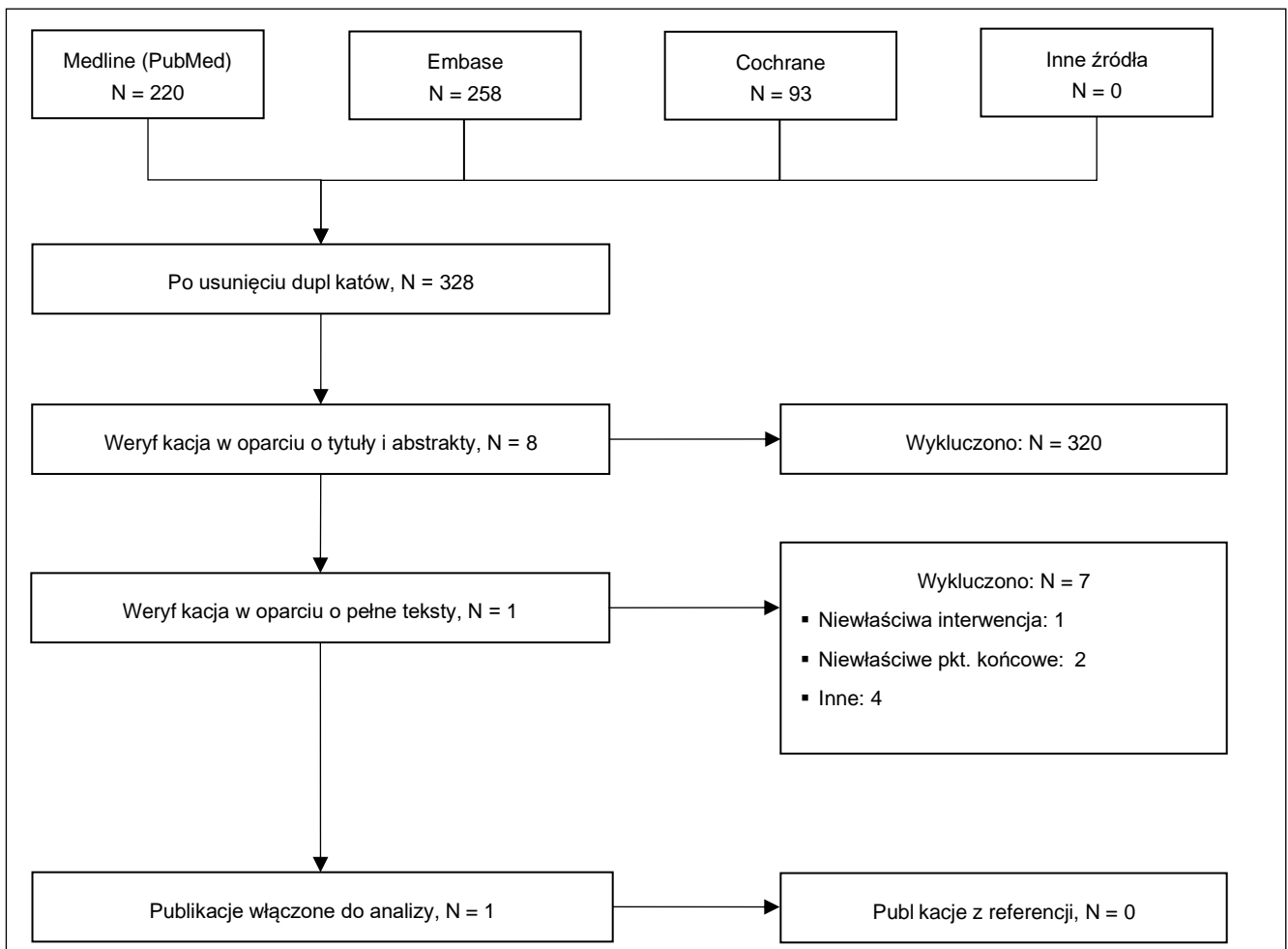
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp intravitreal drug administration/	6 105
2	"injection*".ab,kf,kw,ti.	710 043
3	"infusion*".ab,kf,kw,ti.	317 048
4	2 or 3	996 873
5	intravitreal.ab,kf,kw,ti.	26 059
6	intravitreal.ab,kf,kw,ti.	1 265
7	intra-vitreous.ab,kf,kw,ti.	60
8	5 or 6 or 7	27 056
9	4 and 8	20 092
10	1 or 9	21 682
11	exp "cost benefit analysis"/	85 378
12	exp "cost effectiveness analysis"/	165 387
13	exp "cost utility analysis"/	11 015
14	exp "decision tree"/	17 048
15	cost-utility.ab,kf,kw,ti.	9 121
16	cost effectiveness.ab,kf,kw,ti.	98 748
17	"cost benefit*".ab,kf,kw,ti.	17 666
18	cost.ab,kf,kw,ti.	649 015
19	cea.ab,kf,kw,ti.	35 233
20	cua.ab,kf,kw,ti.	1 654
21	budget impact.ab,kf,kw,ti.	4 921
22	BIA.ab,kf,kw,ti.	7 002
23	markov.ab,kf,kw,ti.	33 898
24	"economic*".ab,kf,kw,ti.	389 819
25	"decision tree*".ab,kf,kw,ti.	16 942
26	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1 108 085
27	10 and 26	522
28	limit 27 to yr="2017 -Current"	258

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Intravitreal Injections] explode all trees	941
#2	(injection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100 467
#3	(infusion*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72 063
#4	#2 or #3	161 147
#5	(intravitreal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 149
#6	(intravitreal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 138
#7	(intra-vitreous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#8	#5 or #6 or #7	4 152
#9	#4 and #8	3 375
#10	#1 or #9	3 375
#11	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	7 620
#12	MeSH descriptor: [Decision Trees] explode all trees	166
#13	("cost-utility"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 184
#14	("cost effectiveness"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29 345
#15	("cost benefit*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 713
#16	(cost):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77 023

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	("CEA"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 758
#18	(cua):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#19	(budget impact):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	541
#20	(BIA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	908
#21	(markov):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 576
#22	(economic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31 119
#23	(decision tree*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	912
#24	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	91 771
#25	#10 and #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Apr 2022	93

10.4.2. Diagram selekcji badań



10.4.3. Charakterystyka włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych

Tabela 63. Charakterystyka włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych – przeglądy systematyczne.

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
Maniadakis 2019 Grecja, Wie ka Brytania	<u>Populacja:</u> • Pacjenci z retinopatią cukrzycową z lub bez cukrzycowego obrzęku plamki. <u>Kryteria włączenia:</u>	Włączone badania: 17 analiz ekonomicznych • Badania dotyczące PRD: 3 badania użyteczności kosztów: Lin 2018 Hutton 2017

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Cel:</u> Ocena opłacalności różnych metod leczenia retinopatii cukrzycowej</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa synteza wyników analiz ekonomicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja w języku angielskim. Oryginalna pełna ocena ekonomiczna leczenia retinopatii cukrzycowej. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku innym niż angielski. Publikacje niekompletne pod względem prezentowanych danych, wcześniej publikowane przeglądy systematyczne, abstrakty, prezentacje plakatowe, opisy przypadków, listy, artykuły redakcyjne i inne. <p><u>Okres wyszukiwania:</u> bez dolnej granicy czasu do lipca 2018</p>	<p>Lin 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące DME - 13 badań, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 1 analiza minimalizacji kosztów na podstawie rzeczywistych danych. <ul style="list-style-type: none"> Ch'ng 2018 1 analiza efektywności kosztowej <ul style="list-style-type: none"> Dewan 2012 12 badań użyteczności kosztów: <ul style="list-style-type: none"> Haig 2016 Kourlaba 2016 Ross 2016 Regnier 2015 Cutino 2015 Brown 2015 Pershing 2014 Chalk 2014 Stein 2013 Mitchell 2012 Sharma 2000 Badanie dotyczące krwotoku do ciała szklistego wtórnego do DR <ul style="list-style-type: none"> 1 badanie użyteczności kosztów <ul style="list-style-type: none"> Sharma 2001

10.4.4. Publikacje wykluczone

Tabela 64. Wykluczone badania – analizy ekonomiczne.

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1	van Asten 2018	Niewłaściwy kontekst porównań – porównanie różnych leków anti-VEGF
2	Carrasco 2020	Niewłaściwy kontekst porównań – porównanie dwóch leków anti-VEGF
3	Elshout 2018	Niewłaściwy kontekst porównań – wyniki wyłącznie dla porównań leków z grupy anti-VEGF
4	Li 2020	Niewłaściwe punkty końcowe – ocena skuteczności i bezpieczeństwa
5	Low 2019	Niewłaściwy kontekst porównań – porównanie różnych leków anti-VEGF
6	Solomon 2019	Niewłaściwe punkty końcowe, brak analizy ekonomicznej
7	Zhou 2021	Niewłaściwy interwencja – conbercept (niedopuszczony do obrotu w UE) vs inne leki anti-VEGF