



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bewacyzumab
we wskazaniu:

leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME)
(ICD10: H36.0)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną w ramach programu lekowego

Raport nr: OT.4221.41.2021

Data ukończenia: 02.04.2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

AAO	American Academy of Ophthalmology
ADA	American Diabetes Association
AFL	aflibercept
AFLI	aflibercept
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMD	zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>) -
anty-VEGF	przeciwciała przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BEV	bewacyzumab
BEVA	bewacyzumab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ciDME	cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem centrum plamki
CME	postać torbielowata (ang. <i>cystoid macular edema</i>)
CRT	centralna grubość siatkówki (ang. <i>central retinal thickness</i>)
CSDME	klinicznie znamienne cukrzycowe obrzęki plamki (ang. <i>clinically significant diabetic macular edema</i>)
CSME	klinicznie znamienne obrzęki plamki (ang. <i>clinically significant macular edema</i>)
CST	grubości centralnego subpola (ang. <i>central subfield thickness</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DD	średnica tarczy nerwu wzrokowego (ang. <i>disc diameter</i>)
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i>)
DME	cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>)
DRCR.net	The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRT	postać gąbczasta (rozlana) (ang. <i>diffuse retinal thickening</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETDRS	badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ang. <i>early treatment of diabetic retinopathy study</i>)
EURETINA	The European Society of Retina Specialists
FA	angiografia fluoresceinowa (ang. <i>fluorescein angiography</i>)
FDA	A amerykańska Agencja Leków i Żywności (Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICO	International Council of Ophthalmology
IS	Istotność statystyczna
IVB	bewacyzumab podawany do ciała szklanego
IVR	ranibizumab podawany do ciała szklanego
IVZ	ziv-afliberceptu podawany do ciała szklanego
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

KK	Konsultant Krajowy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
logMAR	logarytm minimalnego kąta rozdzielczości (ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>)
m-CNV	neowaskularyzacja naczyńkowa w krótkowzrocznością (ang. <i>myopic choroidal neovascularisation</i>).
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPDR	retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (ang. <i>non-proliferative diabetic retinopathy</i>)
OCT	optyczna tomografia koherencyjna (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (and. <i>overall response rate</i>)
PDR	retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RAN	ranibizumab
RANI	ranibizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RVO-MO	obrzęk plamki spowodowany niedrożnością żył siatkówkowych (ang. <i>macular oedema due to retinal vein occlusion</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Lekowych
SRD	postać surowicza (ang. <i>serous retinal detachment</i>)
SSAEs	poważne systemowe zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious systemic adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
VA	ostrości widzenia (ang. <i>visual acuity</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	19
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	26
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności	26
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	43
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	43
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	44
9. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego	47
10. Kluczowe informacje i wnioski	48
11. Źródła.....	52
12. Załączniki.....	54
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	54

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2021-03-25
PLR.4504.118.2021.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną bewacyzumab w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- bewacyzumab

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.*

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

Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji leków oraz art. 31n pkt 5 i art. 31s ust. 6 pkt 4 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.), pismem z dnia 24.03.2021 r. znak PLR.4504.118.2021.KK (data wpływu do AOTMiT: 25.03.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną: **bewacyzumab w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0)”**.

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku plamki, w tym cukrzycowego obrzęku plamki. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej [ICD-10 WHO, ICD-10 Pol]. Pacjenci ci mogą jednak być przypisani również do kodu H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki, na co wskazuje analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki.

Poniżej przedstawiono zapisy projektu programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME)” przygotowanego przez Konsultanta Krajowego ds. Okulistyki Prof. Marka Rękasa, przekazane Agencji wraz ze Zleceniem MZ.

Tabela 1. Oceniane wskazanie – projekt programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD 10: H36.0)”

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO
<p>SWIADCZENIOBIORCY</p> <p>1.1. Leczenie DME</p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki. Pacjenci leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub pacjenci leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki (powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu otrzymania 5 dawek iniekcji anty-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1.2. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki (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 \leq 9% w przypadku kontynuacji leczenia afliberceptem, ranibizumabem lub dexametazonem, leczenie bawacizumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c; 6) brak dominującej błony przedsiatkówkowej; 7) brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; 8) brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; 9) brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; 10) brak neowaskularyzacji tęczówki; 11) brak jaskry neowaskulanej; 12) uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe; 13) brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; 14) brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEG** <ol style="list-style-type: none"> a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), b) DRIL w obszarze poddołkowym, c) makulopatia niedokrwienna <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

1.3. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w JGP B84 lub w programie leczenia cukrzycowego obrzęku płamki, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.5, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 6 miesięcy w przypadku bewacyzumabu, afliberceptu lub ranimizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku płamki iniekcjami dożylnymi bewacyzumabu, afliberceptu, ranimizumabu lub dexametazonu:

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.

1.4. Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.5 i 1.6.

Po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych, co miesiąc nasycających zastrzyków odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię. Lekarz prowadzący zgłasza w rejestrze SMPT pacjenta do oceny skuteczności przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki lub wyłącza pacjenta z programu. W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki pacjent zostanie wyłączony z programu. Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia. Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia bez zmiany leku, kontynuacji ze zmianą leku w programie lub wyłączeniu pacjenta z programu.

Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:

a) poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS),

b) zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT).

Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki od zaprzestania podawania serii nasycającej leku.

Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego prowadzenia pacjenta w programie lekowym. Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki zgłasza lekarz prowadzący. W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Płamki pacjent zostanie wyłączony z programu. Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.

1.5. Kryteria przerwania terapii

1) czynne zakażenie oka lub jego okolic;

2) zapalenie wnętrza gałki ocznej;

3) okres ciąży i karmienia piersią;

4) przedarciowe odwarstwienie siatkówki;

5) wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie;

6) wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy):

a) dominująca błona przedsiatkówkowa,

b) obecność aktywnych włókno-naczyniowych traktów, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki,

c) odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,

d) krwotok do ciała szklistego wymagający o operacji,

e) neowaskularyzacja tęczówki,

t) jaskra neowaskularna

g) zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności na monitorowanie skuteczności leczenia w programie.

W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1-6 lekarz prowadzący może (nie później niż 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta z powrotem do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).

Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia zostaje wyłączony z programu.

1.6. Kryteria wyłączenia z programu

1) nadwrażliwość na bewacyzumab, aflibercept, ranimizumab lub dexametazon, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

2) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów niezasadnych 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

<p>c) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), lub</p> <p>d) rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym. lub</p> <p>e) wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.</p>
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKOW W PROGRAMIE
<p>1. Dawkowanie bevacyzumabu</p> <p>a) zalecana dawka bevacyzumabu* wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</p> <p>b) leczenie bevacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące (56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); w przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bevacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent</p> <p>c) w przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3 po pierwszych 12 miesiącach leczenia bevacyzumabem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia bevacyzumabem</p> <p>2. Dawkowanie afliberceptu, ran bizumabu i dexametazonu powinno odbywać się zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych powyższych leków.</p> <p>wizyty kontrolne odbywają się zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (nie rzadziej niż co 62 dni); Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia afliberceptem i ran bizumabem.</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;</p> <p>2) OCT (optyczna koherentna tomografia);</p> <p>3) fotografia dna oka;</p> <p>4) angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) - w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania wraz z uzasadnieniem należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i w rejestrze SMPT do wglądu Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki.</p> <p>5) konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych pow. kł. cukrzycy.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni):</p> <p>a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</p> <p>b) OCT (optyczna koherentna tomografia),</p> <p>c) opcjonalnie - fotografia dna oka,</p> <p>d) opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa).</p> <p>2) konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>

* błędna nazwa substancji (aflibercept) skorygowana uzupełnieniem przekazany przez MZ dnia 26.03.2021 r.

** anty-VEGF (literówka)

DRIL - Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (ang. *Disorganization of Retinal Inner Layers*); HbA1c - Hemoglobina glikowana

W 2016 r. oceniany był deksametazon/Ozurdex (OT.4351.23.2016) jednak należy mieć na względzie, że zgodnie z wnioskiem dot. produktu Ozurdex „do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME): którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, to znaczy na leczenie z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych anty-VEGF (aflibercept, bevacyzumab lub ranibizumab) lub fotokoagulację laserową, lub z przeciwwskazaniami do ww. leczenia.”

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: H36.0- retinopatia cukrzycowa

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

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

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znaczącego obrzęku plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME). Ze względu na przestrzeń zajętą wokół siatkówki: wyróżnia się:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołeczka lub
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 µm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 µm, lub
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka.

Źródła: OT.4351.25.2017

Klasyfikacja

Obrzęk plamki klasyfikować można jako:

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

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

Źródła: OT.4351.25.2017

Epidemiologia

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

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

Źródła: OT.4351.25.2017

Etiologia i patogeneza

U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi uszkadza drobne naczynia krwionośne siatkówki, przez co pozbawia ją niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń.

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

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

Źródło: OT.4351.25.2017

Obraz kliniczny

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

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD¹) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki.

Źródło: IOZ 2016

Diagnostyka

Badanie przedmiotowe w diagnostyce i monitorowaniu DME powinno obejmować:

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

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

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

Tabela poniżej przedstawia ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi – ułamków Snellena, logMAR (minimalnej rozdzielczości kątowej) oraz ETDRS Letter Scores.

¹ AMD (Age-related Macular Degeneration) - zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem

Tabela 2. Ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi

Parametr	Ułamek Snellena	Ułamek dziesiętny	logMAR (minimalna rozdzielczość kątowna) = $-1 \times \log(\text{ułamek Snellena})$	ETDRS Letter Scores = $85 + 50 \times \log(\text{ułamek Snellena})$
Prawidłowa ostrość wzroku	20/10	2,00	-0.30	100
	20/15	1,33	-0.12	91
	20/16	1,25	-0.10	90
	20/20	1,00	0.00	85
	20/25	0,80	0.10	80
Łagodne zaburzenie ostrości wzroku	20/32	0,63	0.20	75
	20/40	0,50	0.30	70
	20/50	0,40	0.40	65
	20/60	0,33	0.48	61
Umiarkowane zaburzenie ostrości wzroku	20/70	0,29	0.54	58
	20/80	0,25	0.60	55
	20/100	0,20	0.70	50
	20/125	0,16	0.80	45
	20/160	0,13	0.90	40
Ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/200	0,10	1,00	35
	20/250	0,08	1,10	30
	20/320	0,06	1,20	25
	20/400	0,05	1,30	20
Bardzo ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/500	0,04	1,40	15
	20/640	0,03	1,51	10
	20/800	0,02	1,60	5
Prawie ślepotą	20/2000	0,01	2,00	2

Należy również przeprowadzić badanie podmiotowe, podczas którego określone zostaną: typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów, wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża) oraz stosowane leki.

Źródło: OT.4351.25.2017, Gregori 2010

Leczenie i cele leczenia

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

Tabela 3. Algorytm postępowania terapeutycznego w cukrzycowym obrzęku plamki

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

Leczenie farmakologiczne:

- **Inhibitory VEGF** - w praktyce klinicznej stosuje się np. ranibizumab 0,3 mg lub 0,5 mg, bewacyzumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg. Istotą działania tej grupy leków w retinopatii cukrzycowej jest hamowanie patologicznego nowotworzenia naczyń oraz krwawień i przecieku z naczyń krwionośnych.

- **Glikokortykosteroidy (GKS)** - w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki stosowane są iniekcje GKS (do ciała szklanego lub okołogałkowe) oraz wszczepienia uwalniających te leki implantów doszklistkowych.
- **Inne leki** - witamina E, przeciwciała powstawaniu i progresji zaćmy. Kwas acetylosalicylowy chroni naczynia siatkówki i przeciwdziała mikroangiopatii.

Źródło: Diabetologia 2010; mp.pl <https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/163528,wytyczne-ico-postepowanie-w-retinopatii-cukrzycowej,3> [dostęp: 01.04.2021 r.]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku płamki, w tym cukrzycowego obrzęku płamki. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej [ICD-10 WHO, ICD-10 Pol]. Pacjenci ci mogą jednak być przypisani również do kodu H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki, na co wskazuje analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki. Ze względu na krótki czas przygotowywania raportu, odstąpiono od wystosowywania pisma do NFZ w sprawie danych dotyczących populacji dla kodu ICD-10: H36.0.

Dane NFZ (na podstawie AWA nr OT.4351.25.2017 i OT.4351.41.2016)

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem H36.0 wg danych NFZ z AWA Lucentis [OT.4351.25.2017]

Kod ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016
H36.0	44 590	48 491	52 387	54 246	51 330

Tabela 5. Dane NFZ – kody wg ICD-10: H35.8 oraz H36.0 – AWA Eylea [OT.4351.41.2016]

	2015			2016*		
	H35.0	H35.8	H36.0	H35.0	H35.8	H36.0
Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące)	66 054	47 055	54 405	57 071	49 854	46 933
aflibercept [5.08.09.0000095]	Liczba pacjentów	3	7	2	23	13
	Krotność rozliczonych produktów	4	16	4	60	56
	Wartość rozliczonych leków	2 300	9 199,98	2 300	34 270	156 397,20
ranibizumab [5.08.09.0000096]	Liczba pacjentów	-	-	-	13	3
	Krotność rozliczonych produktów	-	-	-	7	2,5
	Wartość rozliczonych leków	-	-	-	15 437	3 202,13

* dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - październik

Źródło: pismo NFZ: DGL.036.10.2017 z dnia 10.02.2017 r.

Dane od ekspertów klinicznych

W trakcie prac zwrócono się o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasza. Dane z opinii otrzymanej dnia 30.03.2021 r. przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H36.0)	50-60 tys	12,0-15,0 tys.	40-50%	Kalkulacje poniżej
Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H36.0), spełniający kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego	24 tys	12,0-15,0 tys.	40-50%	Kalkulacje poniżej

Częstość występowania DME w cukrzycy typ I zestawiono w tabeli poniżej. Zestawienie pochodzi z Raportu Instytutu Ochrony Zdrowia WUM, pt „Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji”, którego miałem okazję być recenzentem.

Autor (rok)	Kraj	Typ cukrzycy	Czas obserwacji w latach	Skumulowana częstość % (95 % CI)
Younis (2003)	Wielka Brytania	Typ 1	6	3,2 (0,8–5,7)
Younis (2003)	Wielka Brytania	Typ 2	6	6,1 (4,4–7,8)
Jones (2012)	Wielka Brytania	Typ 2	10	1,5
Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	Typ 1	9	4,4
		Typ 2		3,6
Thomas (2012)	Wielka Brytania	Typ 2	4	1,4
Pérol (2012)	Francja	Nieokreślony	3	0
Romero-Aroca (2011)	Hiszpania	Typ 1	10	11,07
Salinero-Fort (2013)	Hiszpania	Typ 2	4	0,01

Częstość występowania DME waha się więc w zakresie od 1,5% do 11,07% populacji chorych z cukrzycą typu I. W raporcie cytowanym powyżej nie uwzględniono badania Romero-Aroca (2016²), które od strony metodologicznej jest najlepszym badaniem, a które określa częstość występowania DME w cukrzycy na poziomie 2,5%.

Jeżeli przyjmiemy, że w Polsce jest 2,5 mln chorych na cukrzycę to liczba przypadków DME będzie wynosiła 62,5 tys. Kalkulacja ta pokrywa się z szacunkami przedstawionymi przez prof. Stankiewicza³ stwierdzającymi, że w Polsce DME dotyczy około 50-60 (tys. – dopisek analityka).

Klinicznie znamienne obrzęki plamki CSDME występuje od 26 do 75% przypadków z DME. Najlepsze badanie⁴ przedstawiające problem szacuje odsetek CSDME na 39% co oznacza, że tego typu przypadków jest około 24,4 tys w Polsce.

Oczywiście CSDME wymaga leczenia (fotokoagulacja laserowa) ale może jeszcze nie wpływać na ostrość wzroku dlatego istotne jest by wyróżnić kategorię zajęcia dołka przez DME czyli ciDME (center involving).

Należy przyjąć, że tego typu przypadków może być około 50%. Badania prezentujące ten problem są niewiarygodnie przeprowadzane na małej liczbie pacjentów i określają odsetek na około 68%. Wynikało by z tego że pacjentów z ciDME jest w Polsce od 12,2 do 16,6 tys. Czyli są to pacjenci z ostrością wzroku od 0,05 do 0,8 według Snellena. Nie ma badań szacujących liczbę pacjentów z ostrością od 0,3 do 0,8 jaka jest uwzględniona w proponowanym programie lekowym. Natomiast przyjmuje się, że około 40% ludzi z DME to ludzie młodzi

² Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. Romero-Aroca P, de la RivaFernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-R bas A, Soler N, Puig D. BMC Ophthalmol. 2016 Aug 4;16:136. doi:10.1186/s12886-016-0318-x.

³ Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME), Prof. Andrzej Stankiewicz – Prezes Stowarzyszenia Zwrodnienia Plamki AMD, [Online], <http://www.amd.org.pl/index.php/2016/02/22/leczenie-cukrzycowego-obrzeku-plamki-dme/> [dostęp 22.07.2016]

⁴ Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Br J Ophthalmol. 2012 Mar;96(3):345-9. doi: 10.1136/bjo.2011.204040.

poniżej 45 roku życia czyli ludzie w wieku produkcyjnym. Według mojej oceny pacjenci stanowią grupę chorych z DME z ostrością wzroku od 0,3 do 0,8 stanowią 60-70% populacji natomiast pozostała grupa to około 30-40%. Czyli pacjenci z niskimi ostrościami wzroku leczeni byłiby docelowo Avastinem i witrektomią tylną z możliwością włączenia do program w przypadku poprawy ostrości wzroku. Podsumowując liczba pacjentów z DME z pogorszeniem ostrości wzroku od 0,3 do 0,8 w wyniku zajęcia dołka ciDME wyniesie około 7,2 do 10,0 tys (60% ciDME) lub 8,5 do 11,6 (70% ciDME). Pacjenci leczeni poza programem to maksymalnie 5,0 do 6,6 tys.

Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME), Prof. Andrzej Stankiewicz – Prezes Stowarzyszenia Zwrodnienia Plamki AMD, [Online], <http://www.amd.org.pl/index.php/2016/02/22/leczenie-cukrzycowego-obrzeku-plamki-dme/> [dostęp 22.07.2016]

Kategoria	Dane liczbowe	Źródła
liczba osób w ciągu roku w Polsce ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego (chorobowość roczna)	10,0 -12,0 tys	Oszacowanie własne jw.
liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego (zapadalność roczna)	297/ rok (wydaje się jednak, że liczba pacjentów chorych na DM może być niedoszacowana – w niektórych źródłach jest ich około 3,5 mln). W przypadku przyjęcia założenia, że około 40% jest niezdiagnozowania zachorowalność roczna wzrośnie nawet o 40%.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zachorowalność roczna DM - 2,5% x 2,5 mln DM = 62,5 tys. 2. Liczba nowych przypadków DME - 2,5% x 62,5 tys. = 1,6 tys. 3. Liczba nowych przypadków CSDME- 39% x 1,6 tys. = 624 4. Liczba nowych przypadków ciDME - 68% x 624 = 424 5. Liczba przypadków nowych przypadków (BCVA 0,3-0,8) - 70% x 424 = 297
przybliżona liczba lub odsetek osób ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego, u których technologia wskazana na początku formularza byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	12,0-15,0 tys.	<ol style="list-style-type: none"> 1. W pierwszym roku włączenie 12 tys. pacjentów. (opcja dynamiczna). Sterowanie na poziomie finansowania i można to rozłożyć w czasie 2. 90 % pacjentów będzie w programie 5 lat – leczenie przewlekłe 3. 10% będzie z programu wyłączanych rocznie i tyle samo włączanych

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01XC07; inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	bewacyzumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki
Zarejestrowane wskazania refundowanych produktów leczniczych zawierających bewacyzumab (Avastin, Mvasi, Zirabev)*	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2. Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki. Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.
Droga podania w ocenianym wskazaniu	Iniekcja do ciała szklistego (podanie doszkliskowe)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa 16 nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

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

Źródło: ChPL Avastin, ChPL Mvasi, ChPL Zirabev

Komentarz Agencji

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2021 r. obecnie objęte refundacją są trzy produkty lecznicze zawierające bewacyzumab: Avastin, Mvasi oraz Zirabev. Powyższe produkty lecznicze finansowane są w ramach

dwóch programów lekowych: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” oraz B.50. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”. Dodatkowo, w Unii Europejskiej (rejestracja EMA) zarejestrowane są jeszcze trzy produkty zawierające ocenianą substancję czynną: Aybinto, Equidacent oraz Onbevzi.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające bewacyzumab nie były wcześniej poddawane ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu, tj. cukrzycowym obrzęku płamki żółtej (DME). W ramach tego samego lub zbliżonego wskazania poddane ocenie były trzy produkty lecznicze (Lucentis, Eylea oraz Ozurdex). W poniższej tabelce przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące powyższych produktów leczniczych.

Tabela 8. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych leków

Zlecenie	Link	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
85/2017 Lucentis (OT.4351.25.2017)	85/2017	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 płamki (DME) (ICD- 10 H36.0) ”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.	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 płamki (DME) (ICD- 10 H36.0)
224/2016 Eylea (OT.4351.41.2016)	224/2016	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept) , roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiołka, kod EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego „ Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (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.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea, aflibercept , roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fio ka, EAN 3837000137095 w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME)(ICD-10 H36.0)” oraz istniejącej grupy limitowej „pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka skuteczniej zabezpieczającego budżet płatnika publicznego.
133/2016 Ozurdex (OT.4351.23.2017)	133/2016	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) , implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, kod EAN: 5909990796663, w ramach programu lekowego „ Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H 35.8) ”.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ozurdex, deksametazon , implant doszklistkowy z aplikatorem, 700 mcg, w programie lekowym „ Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H35.8) ”.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2021 r. we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki żółtej (ICD-10: H36.0) nie są refundowane żadne substancje czynne. Obecnie, leczenie DME odbywa się w ramach grupy JGP B84 (Małe zabiegi witreoretinalne⁵) w warunkach szpitalnych.

Konsultant Krajowy ds. okulistyki, prof. dr hab. n. med. Marek Rękas w piśmie z dn. 17.09.2020 r. do Ministerstwa Zdrowia wskazuje: „(...) Obecnie do leczenia DME stosowana jest JGP B84. W roku 2019 liczba podań do ciała szklonego wynosiła około 32 tysiące co biorąc pod uwagę epidemiologię DME jest niewystarczające. Leczenie w ramach JGP B84 jest uciążliwe dla ośrodków okulistycznych, ponieważ powtarzane iniekcje wykonywane są w ramach hospitalizacji. (...)”.

Zgodnie z załączonym do zlecenia programem lekowym „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ocenianym wskazaniu stosowane będą oprócz bewacyzumabu następujące substancje: aflibercept, ranibizumab i deksametazon.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa. Opinię otrzymano dnia 30.03.2021 r.

Tabela 9. Udziały w rynku poszczególnych technologii, po objęciu ich refundacją zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego

Substancja czynna	Odsetek pacjentów stosujących
Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas	
Bewacyzumab	40-50%
Aflibercept	35-40%
Ranibizumab	10-15%
Deksametazon	5-10%

Uwaga: Obecnie wykonywanych jest około 38 tys. iniekcji w ramach JGP B84. 80% tych zastrzyków dotyczy chorych z DME i w około 70% przypadków to leczenie jest skuteczne. Po wprowadzeniu programu pacjenci skutecznie leczeni wejdą do programu w kontynuację bewacyzumabem, a pozostali zostaną zakwalifikowani do leków oryginalnych II linii.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

⁵ Zarządzenie Prezesa NFZ nr 184/2019/DSOZ, załącznik 9; dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz,7106.html> [dostęp: 01.04.2021 r.]

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.03.2021 r. Odnaleziono 6 rekomendacji: polskie PTO z 2017 r. i PTD z 2021 r., międzynarodowe ICO z 2017 r., europejskie EURETINA z 2017 r. oraz amerykańskie AAO z 2019 r. i ADA z 2021 r.

Wszystkie dokumenty są zgodne, że standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki z zajęciem dołka są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Bewacyzumab, pomimo braku rejestracji w ocenianym wskazaniu (stosowanie off-label), jest rekomendowany/wymieniany obok afliberceptu i ranibizumabu we wszystkich odnalezionych dokumentach w leczeniu DME, jednakże w wytycznych PTD 2017 wskazano, że skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z cięższą utratą widzenia jest niższa, natomiast w zaleceniach EURETINA 2017 rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu u pacjentów z BCVA większym lub równym 69 (dla pacjentów z BCVA niższym niż 69 aflibercept i ranibizumab są terapiami z wyboru).

W tekście wytycznych AAO 2019, EURETINA 2017 i ICO 2017 wymienia się dawkę bewacyzumabu w wysokości 1,25 mg na pojedyncze podanie, jest to dawka bewacyzumabu zgodna z zaproponowaną dawką w ocenianym projekcie programu lekowego. W odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji na temat stosowania innej wielkości dawki bewacyzumabu.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTO 2017 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku siatkówki. Opis wytycznych ograniczono do tematu niniejszego raportu. <u>Aktualne metody leczenia DME:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyń, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy siatkówki. 2.Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia. 3.Podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF). 4.Terapia złożona. <p><u>Schemat postępowania w DME z miejscowym z zajęciem dołka/ rozlanym (klinicznie znamienne obrzęki siatkówki):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia doszkliskowa anti-VEGF 2. Laser mikropulsowy (gdy przeciwwskazania do anti-VEGF) 3. Kortykosteroidy (w przypadku przeciwwskazań do powyższych metod leczenia w oczach pseudofakijnych) <p><u>Terapia anti-VEGF</u></p> <p>Preferowaną obecnie opcją leczenia DME są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF. Obecnie 3 preparaty anti-VEGF wykorzystywane są w leczeniu DME: aflibercept, ranibizumab oraz bewacyzumabu (stosowany off-label). VEGF pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Należy więc przyjąć, że jest to podstawowa, celowana terapia, która miejscowo obniża poziom VEGF. Stosowanie terapii za pomocą anti-VEGF jest szczególnie skuteczne w postaciach dołączkowych, ale i rozlanych. Najlepsze wyniki uzyskuje się we wczesnych postaciach DME, z dobrą ostrością wzroku. Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi metodami.</p> <p>Leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki opiera się na 2 etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Proponowany schemat leczenia anti-VEGF</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Leczenie nasycające – polega na podaniu doszkliskowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy 3-5 iniekcji doszkliskowych w odstępach miesięcznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Leczenie podtrzymujące – polega na podaniu doszklistkowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy kolejne iniekcje doszklistkowe (ilość uzależniona od stanu klinicznego) w odstępach około 8-10 tygodniowych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>PTD 2021 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczą postępowania u chorych na cukrzycę. Opis wytycznych ograniczono do leczenia retinopatii cukrzycowej.</p> <p>Według wytycznych do metod leczenia pacjentów z retinopatią cukrzycową zalicza się:</p> <ol style="list-style-type: none"> Intensyfikacja leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, w pierwszej kolejności przy zastosowaniu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora AT1, i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej (fenofibrat, statyny). Kwas acetylosalicylowy podawany w celach kardioprotekcyjnych nie jest przeciwwskazany u chorych z retinopatią i nie stanowi zagrożenia wystąpienia wylewów dosiatkówkowych. W cukrzycowym obrzęku plamki z zajęciem dołka i utratą widzenia zalecanym leczeniem pierwszego rzutu są doszklistkowe iniekcje preparatów anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab i bewacyzumab), opcjonalnie w połączeniu z laseroterapią siatkówkową. W tym celu bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, a jego skuteczność u pacjentów z cięższą utratą widzenia jest niższa. Fotokoagulacja laserowa siatkówki (możliwa, jeśli układ optyczny oka jest przejrzysty): <ul style="list-style-type: none"> - Wczesna fotokoagulacja laserowa siatkówki ogranicza progresję retinopatii cukrzycowej; - Rodzaje fotokoagulacji laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> • podprogowa (głównie mikropuls) - bez koagulacji tkankowej, stosowana w obrzęku plamki bez jej znacznego pogrubienia i utraty wzroku; • ogniskowa - zalecana we wczesnym pozadołkowym obrzęku plamki żółtej; • siateczkowa - w rozszianym cukrzycowym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu nie było skuteczne, • panfotokoagulacja - zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. Iniekcję doszklistkową lub okołogałkową steroidów o działaniu przeciwangiogennym i przeciwobrzękowym (np. triamcynolon, deksametazon lub acetonid fluocynolonu o przedłużonym uwalnianiu) można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania leków anti-VEGF lub nie można utrzymać schematu comiesięcznych wizyt. Witrektomia: - wskazania: <ul style="list-style-type: none"> • krwotoki do ciała szklistego nieodpowiadające na inne terapie; • trakcje witreomakularne biegnące pionowo w kierunku plamki; • zaawansowana, skomplikowana retinopatia proliferacyjna. W przypadku nieodwracalnej utraty wzroku należy skonsultować się ze specjalistą ds. wad wzroku i ślepoty w celu odpowiedniej rehabilitacji. W łagodnej i umiarkowanej retinopatii z twardymi wysiękami można stosować sulodeksyd w dawce 250 LSU dwa razy dziennie. <p><u>Najważniejsze rekomendacje (wskazane w wytycznych):</u> Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną. [A] Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie. [A]</p> <p><u>Siła rekomendacji A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych - Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ICO 2017 (Świat) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczą opieki okulistycznej u chorych na cukrzycę. Opis wytycznych ograniczono do cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Należy zoptymalizować leczenie cukrzycy: poprawić kontrolę glukozy, gdy HbA1c > 58 mmol/mol (>7,5%), występuje nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia. DME bez zajęcia dołka: można obserwować do momentu progresji (zajęcia dołka) lub rozważyć ogniskową fotokoagulację laserową na przecieki z m. krótkotniaków. Nie leczy się zmian znajdujących się bliżej niż 300-500 µm od środka plamki. DME z zajęciem dołka i dobrą ostrością widzenia (lepszą niż 6/9 lub 20/30): w trwających aktualnie badaniach klinicznych oceniane są 3 opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> - ostrożna obserwacja z terapią anti-VEGF jedynie w przypadku pogorszenia DME,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- iniekcja anti-VEGF do ciała szklistego, - fotokoagulacja laserowa w połączeniu z terapią anti-VEGF w razie potrzeby.</p> <p>4. DME z zajęciem dołka i związaną z tym utratą widzenia (6/9 lub 20/30 lub gorzej): zaleca się doszkliskowe iniekcje anti-VEGF, tj. ran bizumab 0,3 lub 0,5 mg, bewacyzumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg. Leczenie afliberceptem może wykazywać wyższą skuteczność w przypadku poprawy wzroku podczas terapii trwającej powyżej 1 roku, zwłaszcza w oczach z wyjściową ostrością wzroku 6/15 (20/50) lub gorszym. Jednak zaobserwowano, że po 2 latach terapii, terapia ranibizumabem osiąga podobne efekty jak terapia za pomocą afliberceptu. Pacjenci leczeni anti-VEGF powinni być monitorowani co miesiąc w celu rozważenia potrzeby dalszego leczenia. Zazwyczaj liczba podań wynosi 8-10 w pierwszym roku, 2 do 3 w drugim roku, 1 do 2 w trzecim roku, 0 do 1 w czwartym i piątym roku. W przypadku pacjentów, u których występuje przetrwały obrzęk pomimo leczenia anti-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniach. Można również rozważyć podanie triamcynolonu, zwłaszcza po wszczępieniu soczewek pseudofakijnych.</p> <p>5. DME połączona z proliferacyjną retinopatią cukrzycową: zaleca się monoterapię anti-VEGF podaną doszkliskowo, podczas reewaluacji, gdy DME ustąpi, należy rozważyć kontynuację terapii anti-VEGF versus fotokoagulację panretinalną.</p> <p>6. Trakcja szkliskowo-plamkowa (ang. vitreomacular traction) lub błona przedsiatkówkowa w OCT: może być wskazana witrektomia.</p> <p><u>Rekomendacje w sytuacji ograniczonych zasobów finansowych:</u> Generalnie podobne jak powyższe. Leczenie laserem jest preferowane w sytuacji, gdy iniekcje doszkliskowe anti-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja. Bewacyzumab jest odpowiednią alternatywą dla ran bizumabu lub afliberceptu. Laser może być zastosowany wcześniej w obszarach z trwałym zgrubieniem siatkówki, gdy nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie anti-VEGF.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <u>Rekomendacje oparte o mocne dowody naukowe:</u> odnoszą się do zaawansowanej, najbardziej aktualnej praktyki diagnostycznej i terapeutycznej w oparciu o aktualne dowody naukowe i badania kliniczne. <u>Rekomendacje w oparciu o dowody naukowe niskiej/średniej wiarygodności:</u> odnoszą się do podstawowych świadczeń związanych z diagnostyką i leczeniem retinopatii cukrzycowej z uwzględnieniem dostępności i dostępu do opieki w różnych miejscach. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>AAO 2019 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Bewacyzumab podany przedoperacyjnie lub śródoperacyjnie może zmniejszyć częstość występowania pooperacyjnego krwotoku do ciała szklistego [I+, umiarkowana jakość, silna rekomendacja].</p> <p><u>Poziom dowodów I+:</u> <i>Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego.</i></p> <p><u>Umiarkowana jakość:</u> <i>Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić te oszacowanie.</i></p> <p><u>Silna rekomendacja:</u> <i>Używana, gdy pożądany efekt interwencji wyraźnie przewyższa lub wyraźnie nie przewyższa niepożądane skutki.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bez wsparcia komercyjnego</p>
<p>ADA 2021 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczą powikłań mikronaczyniowych oraz pielęgnacji stóp u osób z cukrzycą. Opis wytycznych ograniczono do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>11.21. Tradycyjne standardowe leczenie, fotokoagulacja laserem panretinalnym, jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka utraty wzroku u pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową wysokiego ryzyka, a w niektórych przypadkach z ciężką nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową. [A]</p> <p>11.22. Doszkliskowa iniekcja anti-VEGF jest nie gorsza niż tradycyjna fotokoagulacja laserem i jest również wskazana w celu zmniejszenia ryzyka utraty wzroku u pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową. [A]</p> <p>11.23. Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF są wskazane u pacjentów z DME z zajęciem dołka, który pojawia się pod centrum dołka i może zagrażać widzeniu podczas czytania. [A]</p> <p><u>Siła rekomendacji A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych - Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EURETINA 2017 (Europa) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczą postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Opis wytycznych ograniczono do tematu niniejszego raportu.</p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u></p> <p>Wytyczne wskazują że wraz z pojawieniem się anti-VEGF terapia laserem przestała być standardem opieki. Do względnych wskazań do terapii laserem należy naczyniopochodna forma DME. Dodatkowe wskazania to: CRT niższe niż 300 µm oraz przewlekła VMA (ang. vitreomacular adhesion), w których terapią laserem można osiągnąć zbliżone efekty terapeutyczne do terapii anti-VEGF. Fotokoagulacja podprogowa może być pomocna w terapii oczu z wyższą ostrością wzroku we wczesnej rozsiaanej DME. Ogólnie brak jest dowodów na dodatkowe korzyści płynące ze stosowania terapii laserem.</p> <p><u>Bewacyzumab</u></p> <p>Badanie z DRRCR.net porównujące bewacyzumab, aflibercept i ranibizumab dostarczyły danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami z ww. badania zalecany jest dobór terapii na podstawie bazowego wyniku BCVA. Aflibercept i ranibizumab są terapiami z wyboru dla pacjentów z BCVA niższym niż 69; wszystkie trzy terapie są jednakowo skuteczne w poprawie jakości widzenia pacjentów z BCVA większym lub równym 69. Ilość zdarzeń niepożądanych była porównywalna, jednak follow-up w badaniu był krótki. Należy mieć na uwadze istotnie mniejszy koszt bewacyzumabu wykorzystywanego off-label. Zalecane jest aby okulista odpowiedzialny za leczenie DME miał dostęp do każdej z trzech terapii.</p> <p><u>Ranibizumab</u></p> <p>Ranibizumab może być stosowany zamiennie z innymi dostępnymi anti-VEGF u pacjentów z bazowym wynikiem BCVA równym lub niższym od 69. U pacjentów z niższym BCVA ranibizumab prawdopodobnie spowoduje osiągnięcie jednakowych wyników ostrości widzenia jak aflibercept lecz efekt zostanie osiągnięty wolniej. W tej subpopulacji rekomendowane jest rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem afliberceptu (jeżeli dostępny).</p> <p><u>Aflibercept</u></p> <p>Badania wykazały wyższość afliberceptu w porównaniu do fotokoagulacji laserowej w anatomicznych i wzrokowych punktach końcowych. Może być wykorzystywany zamiennie z innymi terapiami anti-VEGF u pacjentów z BCVA <69. Rekomendowany jest jako terapia z wyboru u pacjentów z BCVA ≥ 69, ponieważ wykazuje wyższą skuteczność w perspektywie dwóch lat w stosunku do bewacyzumabu oraz w perspektywie roku w stosunku do ranibizumabu.</p> <p><u>Steroidy</u></p> <p>Bazując na dostępnych danych, kortykosteroidy są istotnym elementem schematów terapeutycznych w leczeniu DME, głównie jako terapii drugiego rzutu. U pacjentów którzy nie odpowiedzieli na terapię anti-VEGF (po 3-6 iniekcjach, w zależności od odpowiedzi), należy rozważyć przejście na terapię kortykosteroidami.</p> <p>W leczeniu pierwszej linii kortykosteroidy mogą być rozważone u pacjentów którzy mają historię poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze względu na to że pacjenci Ci byli wyłączeni ze wszystkich głównych badań oceniających anti-VEGF.</p> <p>Deksametazon zalecany jest jako kortykosteroid z wyboru. Flucynolon może być z powodzeniem wykorzystywany u pacjentów z przewlekłym obrzękiem plamki żółtej którzy u których nie nastąpiła odpowiedź na inne leczenie. Triamcynolon nie jest dopuszczony do obrotu i częściej powoduje zaćmę oraz podniesione ciśnienie wewnątrzgałkowe; powinien być stosowany jedynie u pacjentów którzy nie mają dostępu do dopuszczonych środków.</p> <p>W populacji pacjentów po fakoemulsyfikacji preferowane jest wykorzystanie kortykosteroidów.</p> <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <p>Ze względu na znaczne postępy w terapii DME leczenie operacyjne zalecane jest w drugiej linii.</p> <p><u>Kontrola metaboliczna</u></p> <p>Cukrzyca jako poważna i przewlekła choroba systemowa musi być leczona systemowo przez lekarza specjalistę z dziedziny endokrynologii lub medycyny wewnętrznej. Okuliści mogą być pierwszymi specjalistami diagnozującymi cukrzycę typu 2 poprzez oftalmoskopię, w związku z czym powinni odpowiednio instruować pacjenta o potrzebie skonsolidowania kontroli cukrzycy.</p> <p><u>Siła rekomendacji: brak informacji</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>

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

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 30.03.2021 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających bewacyzumab w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Wyszukiwanie przeprowadzono 26.03.2021 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	bewacyzumab w monoterapii	Interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Aflibercept, ranibizumab, deksametazon w postaci podania dożylkowego, fotokoagulacja laserowa	Komparator inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez); randomizowane badania kliniczne III fazy. Badania pierwotne opublikowane po dacie odcięcia z odnalezionych przeglądów systematycznych. Dodatkowo uwzględniono także najnowsze badania „real world evidence” z największą ilością pacjentów.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim. Włączano wyłącznie badania, w których były wyodrębnione wyniki dla pacjentów z DME oraz wyniki dla poszczególnych technologii.	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne porównujące badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem bewacyzumabu u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (Rittiphairoj 2020, Pham 2019 oraz Virgili 2018) oraz publikacje dot. badań RCT opublikowane po dacie odcięcia z odnalezionych przeglądów systematycznych (Glassman 2020).

Badania wtórne:

Rittiphairoj 2020

Cel

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii steroidami podawanymi dożylkowo w porównaniu z innymi terapiami wykorzystywanymi w DME.

Metody

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
- Medline Ovid,
- Embase Ovid,
- ISRCTN registry,
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register (ClinicalTrials.gov),

- World Health organisation International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP).

Wyszukiwania przeprowadzono dnia 15 maja 2019 roku.

Do przeglądu włączano randomizowane badania z grupą kontrolną, które oceniały jakiegokolwiek steroidy podawane dożylnie w monoterapii z jakiegokolwiek inną terapią.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ostrość wzroku, oceniana jako: zmiana w BCVA (mierzona w logMAR) w stosunku do wartości wyjściowej oraz poprawa o 3 lub więcej linii (ETDRS, Snellen lub odpowiednik logMAR) w stosunku do wartości wyjściowej. Drugorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki (CRT) w stosunku do wartości wyjściowej mierzona za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej (OCT). W zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa brano pod uwagę: rozwinięcie się lub progresję zaćmy lub wykonanie operacji zaćmy, nadciśnienie oczne, wykorzystanie leków redukujących ciśnienie śródgałkowe oraz operację jaskry.

Do syntezy jakościowej oraz ilościowej włączono 10 badań, w tym jedno oceniające deksametazon w porównaniu do bewacyzumabu (Bevordex 2014).

Pham 2019

Cel

Ocena porównawcza dotycząca skuteczności oraz bezpieczeństwa podania do ciała szklanego bewacyzumabu, ranibizumabu i afliberceptu u pacjentów z neowaskularyzacją naczyńkową w zwyrodnieniu plamki żółtej związanej z wiekiem (cn-AMD, ang. choroidal neovascular age-related macular degeneration), cukrzycowego obrzęku plamki (DME), obrzęku plamki spowodowanego niedrożnością żył siatkówkowych (ang. RVO-MO, macular oedema due to retinal vein occlusion) i z neowaskularyzacją naczyńkową w krótkowzrocznością (m-CNV, myopic choroidal neovascularisation).

Metodyka

W ramach przeglądu dokonano przeszukiwania baz danych: Medline, Embase oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2017 r.) w celu odnalezienia randomizowanych badań kontrolowanych porównujących bezpośrednio działanie anty-VEGF u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z powyższymi chorobami siatkówki. Badanie przesiewowe, wyodrębnienie danych oraz oszacowanie ryzyka błędu zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych recenzentów. Przeglądu dokonano przy pomocy Cochrane Handbook for Systematic Reviews. Do przeglądu włączono trzy badania (opisane w pracach: Wells 2016 i Wells 2015, Fouda 2017 oraz Ekinci 2014), w których udział wzięli pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki.

Virgili 2018

Cel

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii wykorzystujących anty-VEGF z wykorzystaniem metod meta-analiz sieciowych.

Metody

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
- Medline Ovid,
- Embase Ovid,
- Latin American and Caribbean Health Science Information Database (LILACS),
- ISRCTN registry,
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register (ClinicalTrials.gov),
- World Health organisation International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP).

Wyszukiwania przeprowadzono dnia 26 kwietnia 2017 roku.

Do przeglądu włączano randomizowane badania z grupą kontrolną, oceniające terapie anty-VEGF w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME, ang. diabetic macular edema). Pierwszorzędownym punktem końcowym była najlepsza skorygowana jakość wzroku (BCVA) mierzona z wykorzystaniem ETDRS (odsetek pacjentów z poprawą o 15 liter EDTRS tj. trzy rzędy lub 0,3 logMAR w 12 miesiącu obserwacji). Za drugorzędowe punkty końcowe obrano: średnią zmianę w BCVA w 12 miesiącu obserwacji; średnią zmianę w centralnej grubości siatkówki w 12 miesiącu obserwacji (mierzoną z wykorzystaniem OCT) oraz średnią zmianę w jakości życia

w 12 miesiącu obserwacji. W zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa brano pod uwagę: śmiertelność całkowitą, zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic oraz systemowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SSAEs).

Do syntezy jakościowej oraz ilościowej włączono 24 badania, w tym 11 oceniających ranibizumab (DRCRnet 2010; Lopez-Galvez 2014; LUCIDATE 2014; READ2 2009; RELATION 2012; RESOLVE 2010; RESPOND 2013; RESTORE 2011; REVEAL 2015; RISE-RIDE; Turkoglu 2015), 6 oceniających bewacyzumab (Ahmadih 2008; Azad 2012; BOLT 2010; Ekinci 2014; Nepomuceno 2013; Soheilian 2007), 2 oceniające pegaptanib (Macugen 2005; Macugen 2011), oraz 3 oceniające aflibercept (DA VINCI 2011 oraz dwa badania przeprowadzone na podstawie jednego protokołu - Korobelnik 2014). Dwa z włączonych badań oceniały trzy terapie (ranibizumab, bewacyzumab, aflibercept): DRCRnet 2015 oraz Wiley 2016.

Kiedy nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności oraz nie występowała kliniczna heterogeniczność, wyniki syntezowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych. Model efektów stałych był wykorzystywany, jeżeli ilość badań wynosiła trzy lub mniej. W przypadku wystąpienia istotnej heterogeniczności statystycznej (tj. $I^2 > 50\%$) lub heterogeniczności klinicznej syntezowano wyniki z wykorzystaniem modelu efektów losowych, jeżeli poszczególne wyniki miały spójny trend (tj. RR lub MD oraz przedziały ufności znajdowały się po jednej stronie linii wyznaczającej brak różnicy - ang. null line); w sytuacji gdy trend poszczególnych wyników nie był spójny, przeprowadzano jedynie ich syntezę jakościową.

Komentarz Agencji:

Wyniki badań Ekinci 2014 oraz Wells 2015 (DRCR.net 2015) były uwzględnione w dwóch przeglądach tj. Virgili 2018 oraz Pham 2019.

Badania pierwotne:

Glassman 2020

Cel badania

Ocena kontynuacji leczenia i wyniki kliniczne po 5 latach w oczach pacjentów początkowo leczonych lekiem anty-VEGF z powodu cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem centrum plamki (ciDME) w 2-letnim randomizowanym badaniu klinicznym.

Metodyka badania

Wieloośrodkowe badanie kliniczne (DRCR.net Protokół T) włączające pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej, ostrością wzroku (VA) od 20/32 do 20/320 i z odbytą wizytą 5 lat po włączeniu do badania (3 lata po zakończeniu badania Protokół T). Uczestnikom przydzielono losowo aflibercept (AFL), bewacyzumab (BEV) lub ranibizumab (RAN) z follow-up zgodnym z protokołem i ponownym leczeniem przez 2 lata. Następnie uczestnicy byli wzywani na 5-letnią wizytę.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania wtórne:

Rittiphairoj 2020

Ograniczono się do przedstawienia wyników dotyczących porównania deksametazonu z bewacyzumabem, pochodzących z badania Bevordex 2014.

Zmiana ostrości widzenia o 3 lub więcej linii

Do 12 miesiąca zmiana ostrości widzenia o 3 lub więcej linii nastąpiła w 27 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 25 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR = 0,99; 95% CI: 0,70 do 1,40).

Do 24 miesiąca zmiana nastąpiła w 20 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 19 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR = 0,96; 95% CI: 0,60 do 1,54).

Średnia zmiana ostrości widzenia

Średnia zmiana ostrości widzenia po 12 miesiącach terapii wyniosła: -0,122 (SD: 0,326) logMAR w grupie deksametazonu oraz -0,178 (SD: 0,176) logMAR w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica wyniosła 0,07 (95%CI: -0,04 do 0,17) logMAR na korzyść bewacyzumabu.

Średnia zmiana ostrości widzenia po 24 miesiącach terapii wyniosła: -0,11 (SD: 0,34) logMAR w grupie deksametazonu oraz -0,19 (SD: 0,18) logMAR w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica wyniosła 0,08 (95%CI: -0,03 do 0,19) logMAR na korzyść bewacyzumabu.

Centralna grubość siatkówki (CRT)

W 12 miesiącu średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki wyniosła -187 (SD: 120) μm w grupie deksametazonu oraz -122 (SD: 105) μm w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica w zmianie między grupami wyniosła -65 (95% CI: -112,02 do -17,98) μm na korzyść deksametazonu.

W 24 miesiącu średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki wyniosła -122 (SD: 120) μm w grupie deksametazonu oraz -13 (SD: 105) μm w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica w zmianie między grupami wyniosła -109 (95% CI: -171,37 do -46,63) μm na korzyść deksametazonu.

Wnioski autorów

Wyniki sugerują, że steroidy podawane doszkliskowo lub w formie implantów mogą wpływać na poprawę wzroku u pacjentów z DME, jednakże ich względna skuteczność w porównaniu do leków anty-VEGF jest mniej oczywista – mogą być mniej lub równie skuteczne.

Pham 2019

Wyniki z badania DRRCR.net (Wells 2016), w którym wzięło udział 620 pacjentów wykazały, że w ciągu 2 lat leczenia około 98% pacjentów utrzymało wzrok przy zastosowaniu wszystkich trzech leków. W tym czasie pacjenci ze zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskali poprawę wzroku po zastosowaniu ranibizumabu (37%), bewacyzumabu (35%) lub afliberceptu (39%) - bewacyzumab vs. ranibizumab, RR = 0,94 (95% CI: 0,72; 1,23); aflibercept vs. bewacyzumab, RR= 1,06 (95% CI: 0,80; 1,38) oraz aflibercept vs. ranibizumab, RR= 1,06 (95% CI: 0,82; 1,37). Oprócz badania DRRCR.net przedstawiono także dane dotyczące ostrości wzroku z dwóch, małych, jednoośrodkowych RCT. Jedno porównujące aflibercept z ranibizumabem (Fouda 2017) oraz drugie porównujące bewacyzumab z ranibizumabem (Ekinci 2014). Średni wynik BCVA pacjentów poprawił się o około 13 liter w przypadku afliberceptu, 10 liter w przypadku bewacyzumabu i 12 liter w przypadku ranibizumabu. Średnie różnice wyniku BCVA wyniosły w przypadku afliberceptu vs. ranibizumab (na podstawie Wells 2016 oraz Fouda 2017) MD= 1,4 (95% CI: -1,6; 4,3), w przypadku bewacyzumabu porównanego z afliberceptem (na podstawie badania DRRCR.net) wartość MD wyniosła -2,7 (95% CI: -5,2; 0,3), natomiast w przypadku bewacyzumabu porównanego z ranibizumabem (na podstawie Wells 2016 oraz Ekinci 2014) różnica wyniosła MD = -2,0 (95% CI: -3,9; 0,1).

Dodatkowo przedstawiono wyniki z DRRCR.net stratyfikowane według wyjściowej ostrości wzroku po 12 i 24 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach. u pacjentów z wysoka wyjściową ostrością wzroku (BCVA \geq 69 liter), uzyskano poprawę wzroku u około 16% pacjentów leczonych bewacyzumabem, 15% pacjentów leczonych ranibizumabem oraz 18% pacjentów leczonych afliberceptem [RR dla bewacyzumab vs. aflibercept wyniósł 0,91 (95% CI: 0,50; 1,65)]. Poprawa wzroku po 24 miesiącach wyniosła 17% w przypadku bewacyzumabu, 19% u pacjentów po leczeniu ranibizumabem oraz 20% u pacjentów po zastosowaniu afliberceptu [RR dla bewacyzumab vs. aflibercept wyniósł 0,84 (95% CI: 0,47; 1,52)].

U pacjentów z niską wyjściową ostrością wzroku (BCVA < 69 liter), poprawę wzroku po 12 miesiącach leczenia uzyskano u 41% pacjentów w przypadku stosowania bewacyzumabu, u 50% pacjentów w przypadku stosowania ranibizumabu i u 67% pacjentów leczonych afliberceptem [RR dla bewacyzumab vs. aflibercept wyniósł 0,62 (95% CI, 0,47; 0,81)]. Po 24 miesiącach poprawę wzroku odnotowano u 52% pacjentów w przypadku stosowania bewacyzumabu, u 55% pacjentów leczonych ranibizumabem oraz u 58% w przypadku stosowania afliberceptu [RR dla porównania bewacyzumab vs aflibercept wyniósł 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16)].

Wnioski autorów

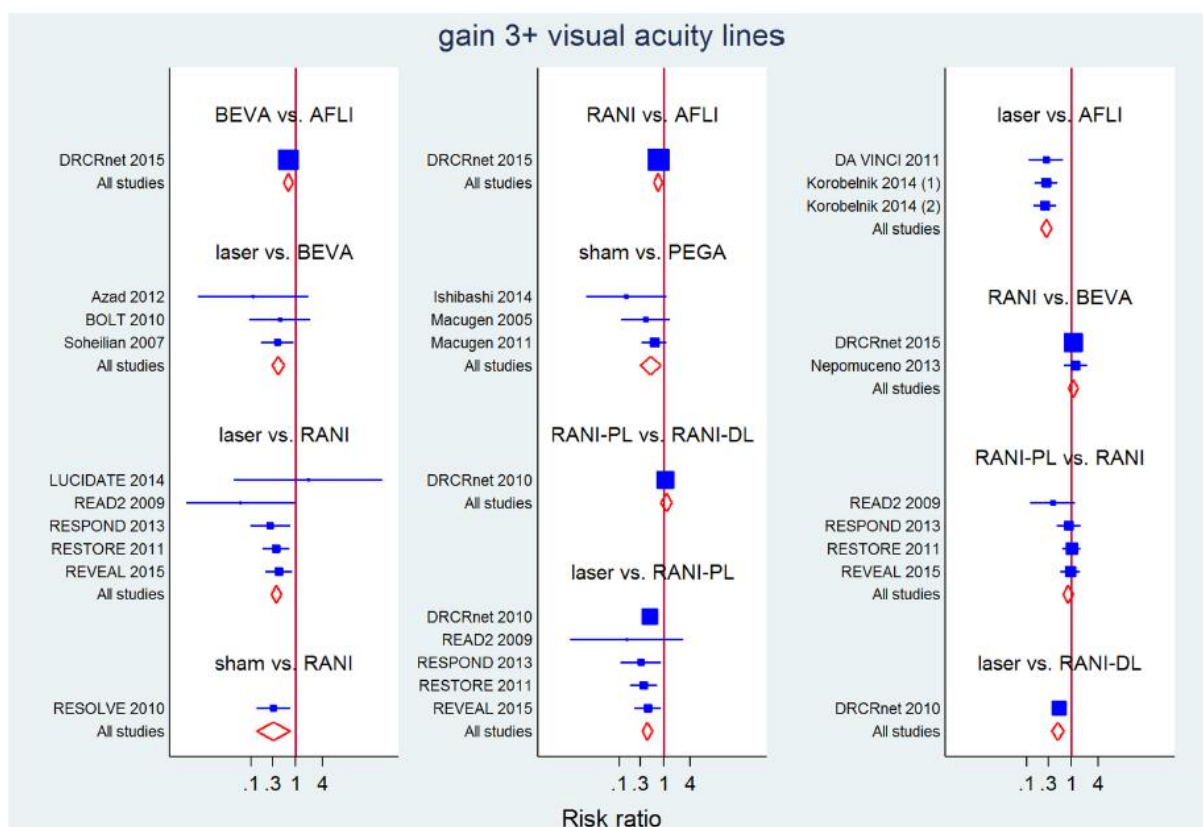
Na podstawie przeglądu można stwierdzić, że podanie do ciała szklistego bewacyzumabu jest alternatywą dla ranibizumabu i afliberceptu u pacjentów z cn-AMD, DME, RVO-MO i m-CNV. Jedynym wyjątkiem byli pacjenci z DME i niską ostrością wzroku (<69 ETDRS litery, 20/50 lub gorsze), gdzie leczenie afliberceptem wiązało się ze znacznie wyższą poprawą widzenia (\geq 15 liter ETDRS) niż po leczeniu bewacyzumabem czy ranibizumabem (wyniki po 12 miesiącach leczenia); jednak efekty nie zostały utrzymane po 24 miesiącach.

Virgili 2018

Zysk 3 lub więcej linii ostrości widzenia po pierwszym roku

Dla punktu końcowego: poprawa widzenia o 3 lub więcej linii ETDRS po pierwszym roku poprawę stwierdzono u 100 na 1000 pacjentów poddanych fotokoagulacji laserowej (zakładane ryzyko). Odpowiadająca częstość dla preparatów anti-VEGF wyniosła: 366 na 1000 (279 do 479) leczonych afliberceptem (RR: 3,66; 95% CI: 2,79, 4,79), 247 na 1000 (181 do 337) leczonych bewacyzumabem (RR: 2,47; 95% CI: 1,81, 3,37) oraz 276 na 1000 (212 do 359) leczonych ranibizumabem (RR: 2,76; 95% CI: 2,12, 3,59).

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko dla bewacyzumabu wyniosło 300 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 333 na 1000 (261 do 429); RR: 1,11; 95% CI: 0,87 do 1,43).

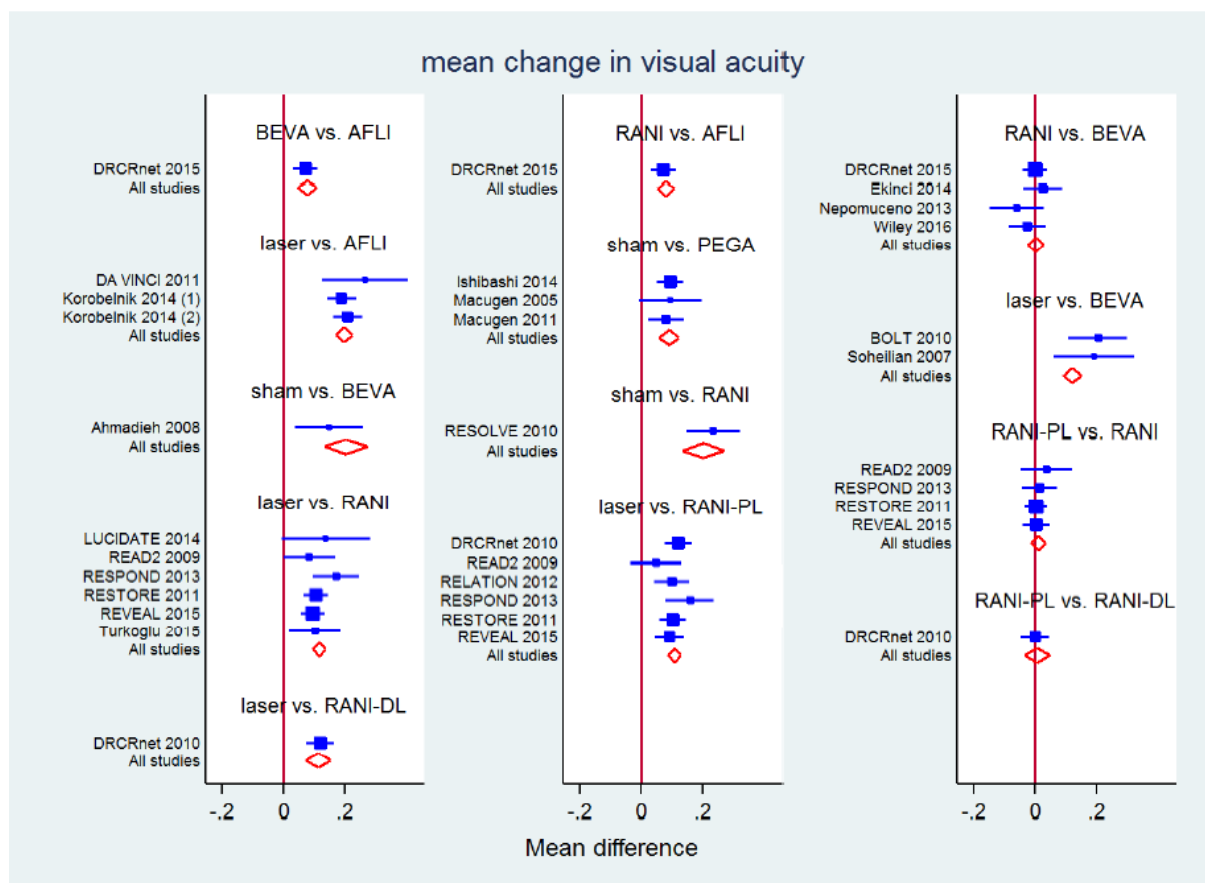


Rysunek 1. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: uzyskanie 3 lub więcej linii ostrości widzenia po pierwszym roku [Virgili 2018]

Zmiana ostrości widzenia po pierwszym roku

Średnia zmiana BCVA między początkiem leczenia a pierwszym rokiem wyniosła: -0,01 logMAR dla grupy fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca średnia różnica wyniosła: -0,20 (95% CI: -0,22 do -0,17) logMAR dla fotokoagulacji laserowej versus aflibercept; -0,12 (95% CI: -0,15 do -0,09) logMAR dla fotokoagulacji laserowej versus bewacyzumab oraz -0,12 (95% CI: -0,14 do -0,10) logMAR dla fotokoagulacji laserowej versus ranibizumab.

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, średnia zmiana ostrości widzenia w grupie bewacyzumabu wyniosła -0,19 logMAR po pierwszym roku. Odpowiadająca różnica średniej zmiany dla ranibizumabu wyniosła 0,00 (95% CI: -0,02 do 0,03) logMAR w stosunku do bewacyzumabu.

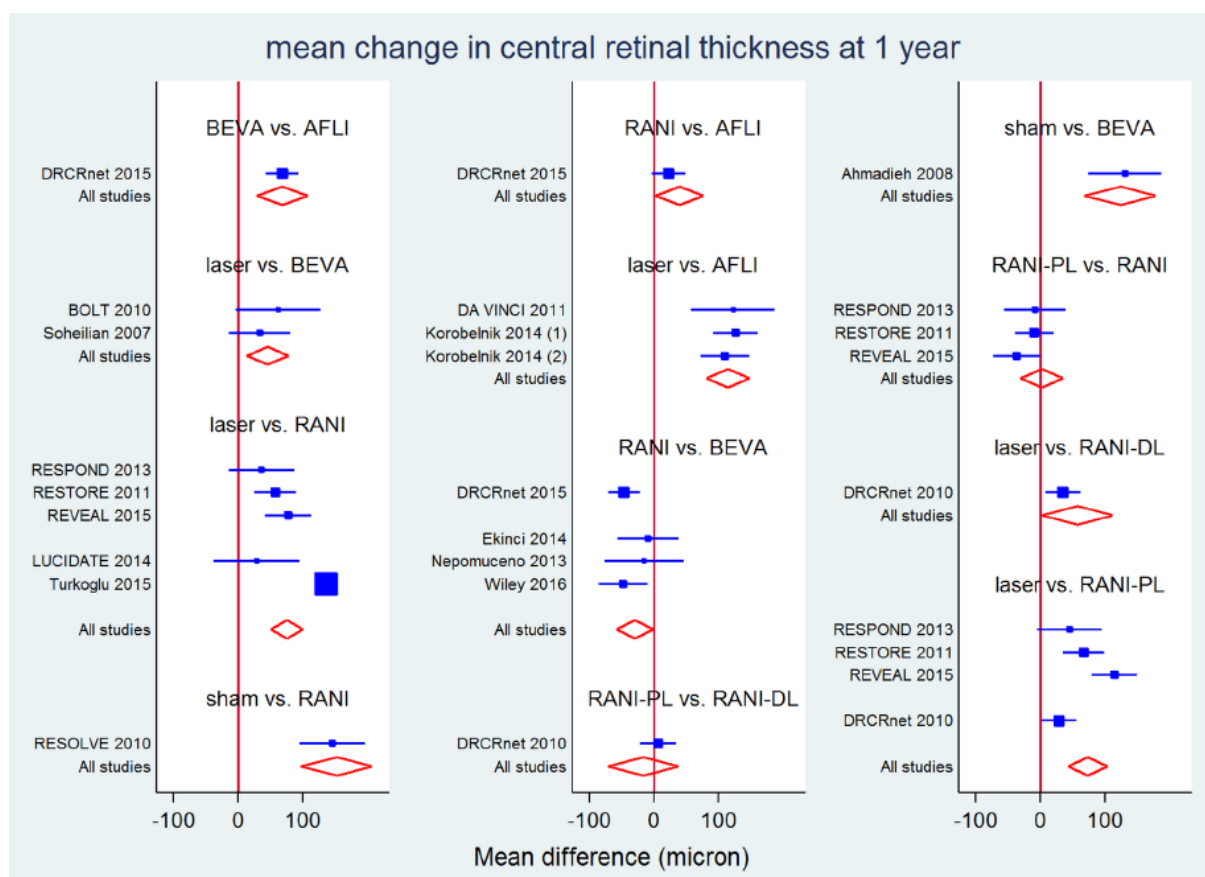


Rysunek 2. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: średnia zmiana ostrości widzenia po pierwszym roku [Virgili 2018]

Zmiana centralnej grubości siatkówki (CRT) po pierwszym roku

Średnia zmiana CRT między początkiem leczenia a pierwszym rokiem wyniosła: $-64 \mu\text{m}$ dla grupy fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca średnia zmiana w CRT była większa o (w porównaniu do fotokoagulacji laserowej): $-114 \mu\text{m}$ (95% CI: -147 do -81) dla afliberceptu; $-46 \mu\text{m}$ (95% CI: -78 do -14) dla bewacyzumabu oraz $-75 \mu\text{m}$ (95% CI: -100 do -50) dla ranibizumabu.

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, średnia zmiana CRT wyniosła $-98 \mu\text{m}$ w grupie bewacyzumabu. Odpowiadająca średnia zmiana w CRT była o -29 (95% CI: -58 do -1) większa dla ranibizumabu w stosunku do bewacyzumabu.



Rysunek 3. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki po pierwszym roku [Virgili 2018]

Wnioski autorów

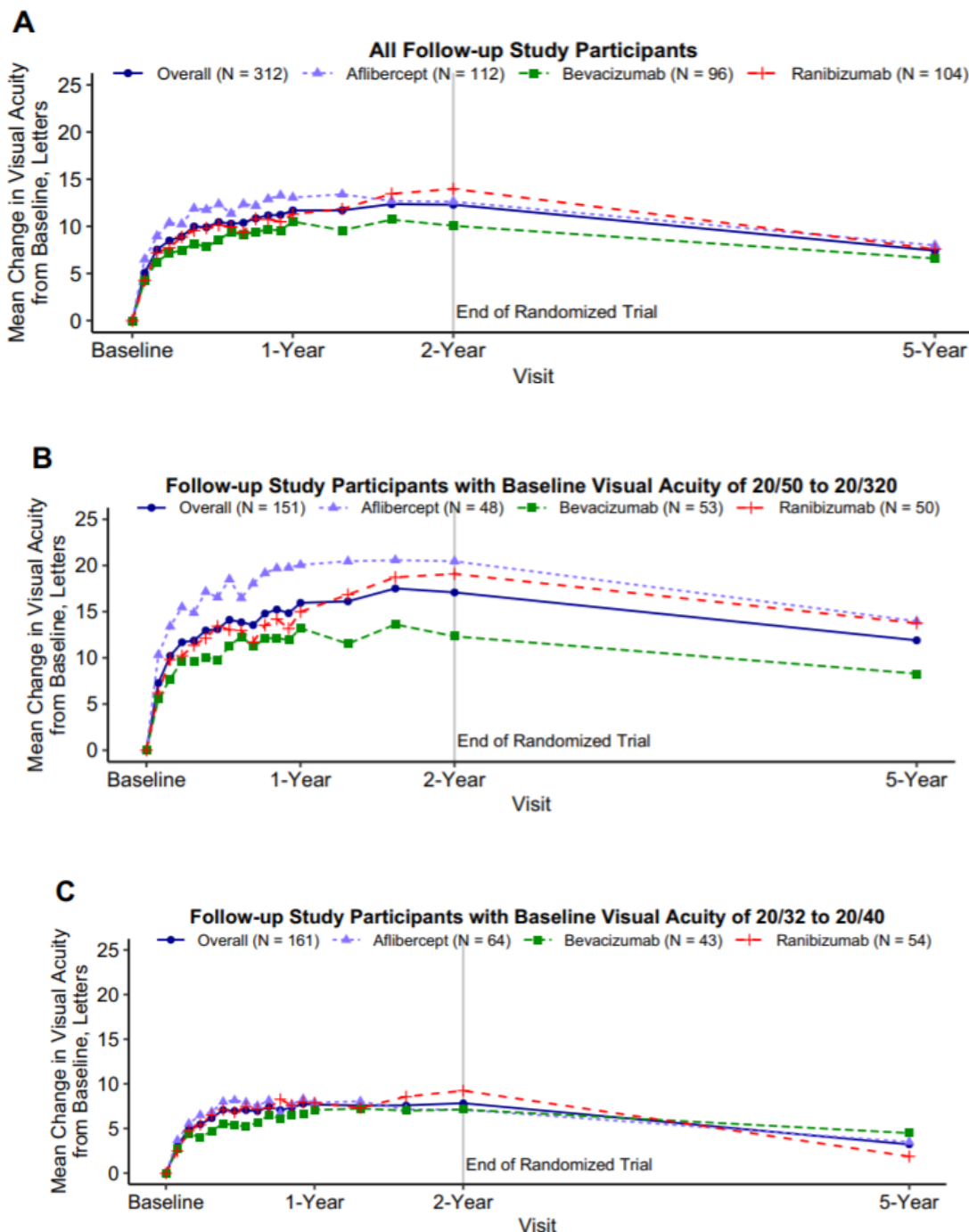
Przedstawiono umiarkowanej jakości dowody na wyższą skuteczność afliberceptu w poprawie funkcjonowania wzroku w stosunku do ranibizumabu oraz bewacyzumabu u pacjentów z DME po pierwszym roku terapii. Korzyść anatomiczna została stwierdzona w wykorzystaniu ranibizumabu w stosunku do bewacyzumabu (dowody niskiej jakości), lecz stwierdzono nieznaczne korzyści funkcjonalne (dowody niskiej i umiarkowanej jakości). Względne efekty pomiędzy lekami anti-VEGF po dwóch latach terapii są gorzej poznane, ze względu na to że większość badań nie utrzymała randomizacji po pierwszym roku lub były krótkoterminowe. Dowody z badań RCT mogą nie odnosić się rzeczywistej praktyki.

Badania pierwotne:

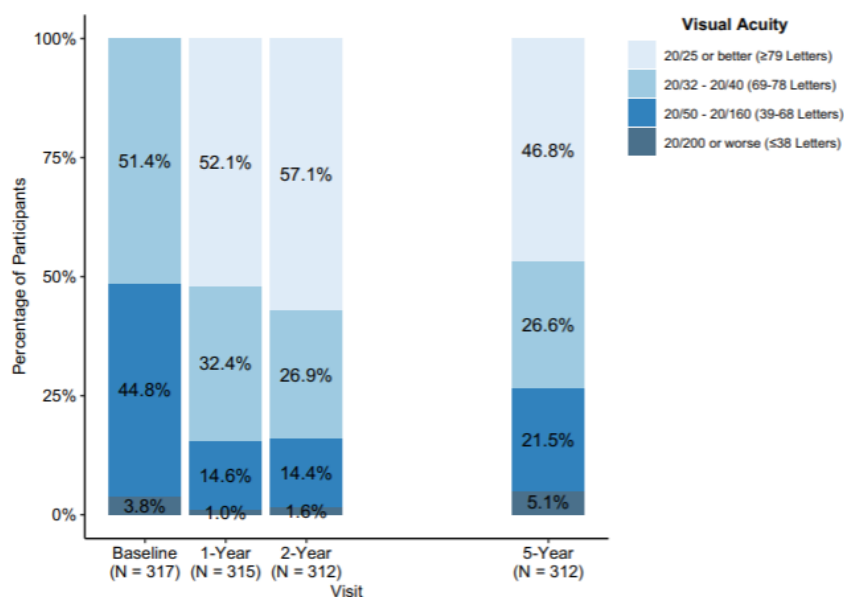
Glassman 2020

68% (317/463) kwalifikujących się uczestników ukończyło pięcioletnią wizytę. Pomędzy 2. a 5. rokiem 68% (217/317) badanych oczu otrzymało co najmniej 1 terapię anti-VEGF (mediana 4; IQR 0-12). Po 5 latach średnia VA (ostrość wzroku) u wszystkich pacjentów poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej o 7,4 litery (95% CI: 5,9-9,0), w przypadku pacjentów stosujących aflibercept poprawiła się o 8 liter, w przypadku bewacyzumabu 6,6 liter, a w przypadku ranibizumabu 7,6 liter (mean change: AFL vs BEV 2,2 (-1,6-6,0) $p=0,79$; AFL vs RAN 0,5 (-3,2-4,2) $p=0,79$; BEV vs RAN -1,7 (-5,6-2,2) $p=0,79$). Natomiast u wszystkich pacjentów zmniejszyła się o 4,7 litery (95% CI 3,3-6,0) między latami 2 a 5., w przypadku pacjentów stosujących aflibercept zmniejszyła się o 4,5 liter, w przypadku bewacyzumabu 3,2 liter, a w przypadku ranibizumabu 6,2 liter (mean change: AFL vs BEV -1,4 (-4,7-1,9) $p=0,40$; AFL vs RAN 1,7 (-1,5-4,9) $p=0,40$; BEV vs RAN 3,1 (-1,0-7,2) $p=0,20$). Gdy początkowa VA wynosiła od 20/50 do 20/320, 5-letnia średnia VA była o 11,9 litery (95% CI: 9,3-14,5) lepsza niż wyjściowa, w przypadku pacjentów stosujących aflibercept poprawiła się o 14 liter, w przypadku bewacyzumabu 8,3 liter, a w przypadku ranibizumabu 13,7 liter (mean change: AFL vs BEV 5,1 (-2,0-12,2) $p=0,22$; AFL vs RAN -0,3 (-6,6-6,0) $p=0,93$; BEV vs RAN -5,4 (-12,4-1,7) $p=0,22$). Natomiast przy początkowej VA od 20/50 do 20/320, 5-letnia średnia VA była gorsza niż w 2. roku o 4,8 litery (95% CI: 2,5-7,0) u wszystkich pacjentów, w przypadku pacjentów stosujących aflibercept zmniejszyła się o 5,6 liter, w przypadku bewacyzumabu 3,6 liter, a w przypadku ranibizumabu 5,2 liter (mean change: AFL vs BEV -1,8 (-7,2-3,7) $p=0,94$;

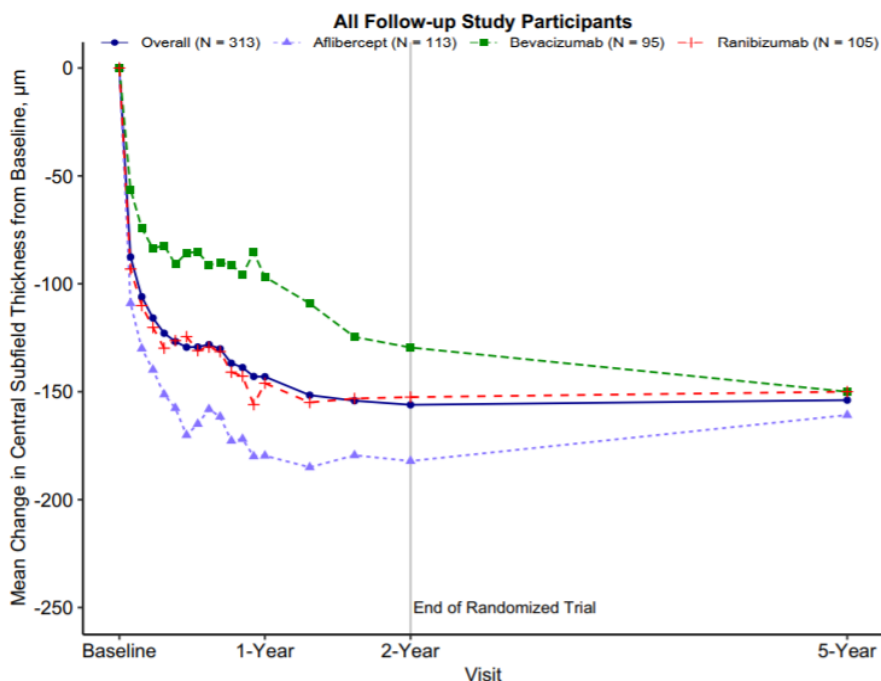
AFL vs RAN -0,2 (-5,8-5,3) $p=0,94$; BEV vs RAN 1,5 (-3,9-7,0) $p=0,94$). Gdy wyjściowa VA wynosiła od 20/32 do 20/40, średnia 5-letnia VA u wszystkich pacjentów była o 3,2 litery (95% CI 1,4-5,0) lepsza niż wyjściowa, w przypadku pacjentów stosujących aflibercept poprawiła się o 3,5 liter, w przypadku bewacyzumabu 4,5 liter, a w przypadku ranibizumabu 1,9 liter (mean change: AFL vs BEV -0,9 (-5,4-3,7) $p=0,71$; AFL vs RAN 1,6 (-2,6-5,8) $p=0,71$; BEV vs RAN 2,5 (-2,2-7,2) $p=0,71$). Natomiast przy początkowej VA od 20/32 do 20/40, 5-letnia średnia VA była gorsza niż w 2. roku o 4,6 litery (95% CI 3,1-6,1) u wszystkich pacjentów, w przypadku pacjentów stosujących aflibercept zmniejszyła się o 3,7 liter, w przypadku bewacyzumabu 2,7 liter, a w przypadku ranibizumabu 7,1 liter (mean change: AFL vs BEV -1,7 (-5,4-2,0) $p=0,37$; AFL vs RAN 3,5 (-0,4-7,5) $p=0,09$; BEV vs RAN 5,2 (0,5-9,9) $p=0,02$). Średni CST u wszystkich pacjentów zmniejszył się od wartości początkowej do 5 lat o 154 μm (95% CI 142-166) i był stabilny od 2 do 5 lat (-1 μm ; 95% CI -12 do 9).



Rysunek 4. Średnia zmiana ostrości wzroku w czasie dla wszystkich (A) i stratyfikowana według wyjściowej ostrości wzroku od 68 do 24 liter (przybliżony odpowiednik Snellena 20/50 do 20/320) (B) i 78 do 69 liter (przybliżony odpowiednik Snellena 20/32 do 20/40) (C) wśród uczestników badania. Zmiana ostrości wzroku została skrócona do średnich ± 3 odchyłeń standardowych zmiany od wartości początkowej do 5 lat (7,12 $\pm 3 \times 16,04$). Wykluczono oczy uczestników bez raportowanej ostrości wzroku podczas wizyty 5-letniej



Rysunek 5. Rozkład ostrości wzroku (przybliżony odpowiednik Snellena) podczas corocznych wizyt wśród uczestników badania



Rysunek 6. Średnia zmiana grubości centralnego subpola (CST) w OCT wśród uczestników badania. Zmiana w CST została skrócona do średnich ± 3 odchyłek standardowych zmiany CST od wartości początkowej do 5 lat ($-154,5 \pm 3 \times 154,81$). Oczy uczestników pozbawione CST podczas 5-letniej wizyty zostały wykluczone.

Wnioski autorów:

Spośród $\frac{2}{3}$ uczestników, którzy ukończyli 5-letnią wizytę, średnia VA poprawiła się od wartości wyjściowej do 5. roku bez leczenia określonego w protokole po zakończeniu obserwacji po 2 latach. Średnia grubość siatkówki była podobna po 2 i 5 latach obserwacji, natomiast średnia VA pogorszyła się w tym okresie. Dodatkowe badanie strategii poprawy długoterminowych wyników w oczach z DME wydaje się uzasadnione w celu ustalenia, czy VA można lepiej utrzymać przy różnych podejściach do leczenia.

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania wtórne:

Rittiphairoj 2020

Progresja zaćmy

W 12 miesiącu terapii progresję zaćmy stwierdzono w 6 z 46 oczu z grupy deksametazonu oraz w 2 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 2,74; 95% CI: 0,58 do 12,84).

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego

W 12 miesiącu wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego stwierdzono w 21 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 8 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 2,40; 95% CI: 1,19 do 4,82).

Pham 2019

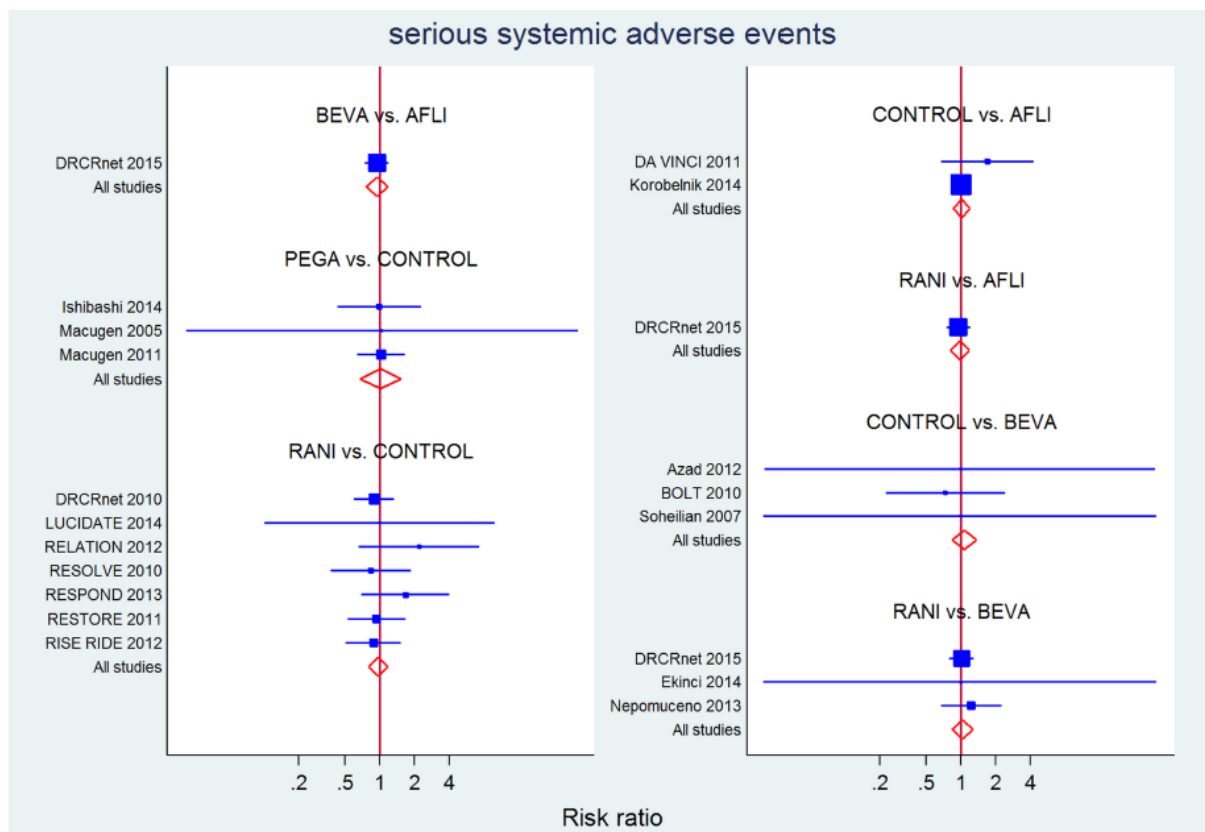
W ramach przeglądu systematycznego przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowanych terapii u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki. W badaniu DRCR.net po 24 miesiącach odnotowano 27 przypadków śmiertelnych. Wartości procentowe pomiędzy lekami w przypadku śmiertelności wyniosły: 6% u pacjentów stosujących bewacyzumab, 2% u pacjentów leczonych afliberceptem oraz 5% u pacjentów stosujących ranibizumab. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 21% pacjentów leczonych bewacyzumabem, u 27% pacjentów w przypadku leczenia afliberceptem oraz u 25% pacjentów leczonych ranibizumabem. Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe odnotowano u 4%, 3% i 5% pacjentów leczonych odpowiednio bewacyzumabem, afliberceptem i ranibizumabem. Natomiast, bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej i odwarstwienie siatkówki stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów leczonych którymkolwiek z wyżej wymienionych leków.

Virgili 2018

Poważne systemowe zdarzenia niepożądane (SSAEs)

Częstość występowania poważnych systemowych zdarzeń niepożądanych wyniosła 200 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca częstość zdarzeń wyniosła 196 na 1000 (166 do 232) (RR: 0,98; 95%CI: 0,83 do 1,16); dla afliberceptu; 186 na 1000 (146 do 238) (RR: 0,93; 95%CI: 0,73 do 1,19) dla bewacyzumabu oraz 194 na 1000 (160 do 234) (RR: 0,97; 95%CI: 0,80 do 1,17) dla ranibizumabu.

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia SSAEs w grupie bewacyzumabu wyniosło 240 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 250 na 1000 (202 do 307) (RR: 1,04; 95% CI: 0,84 do 1,28).

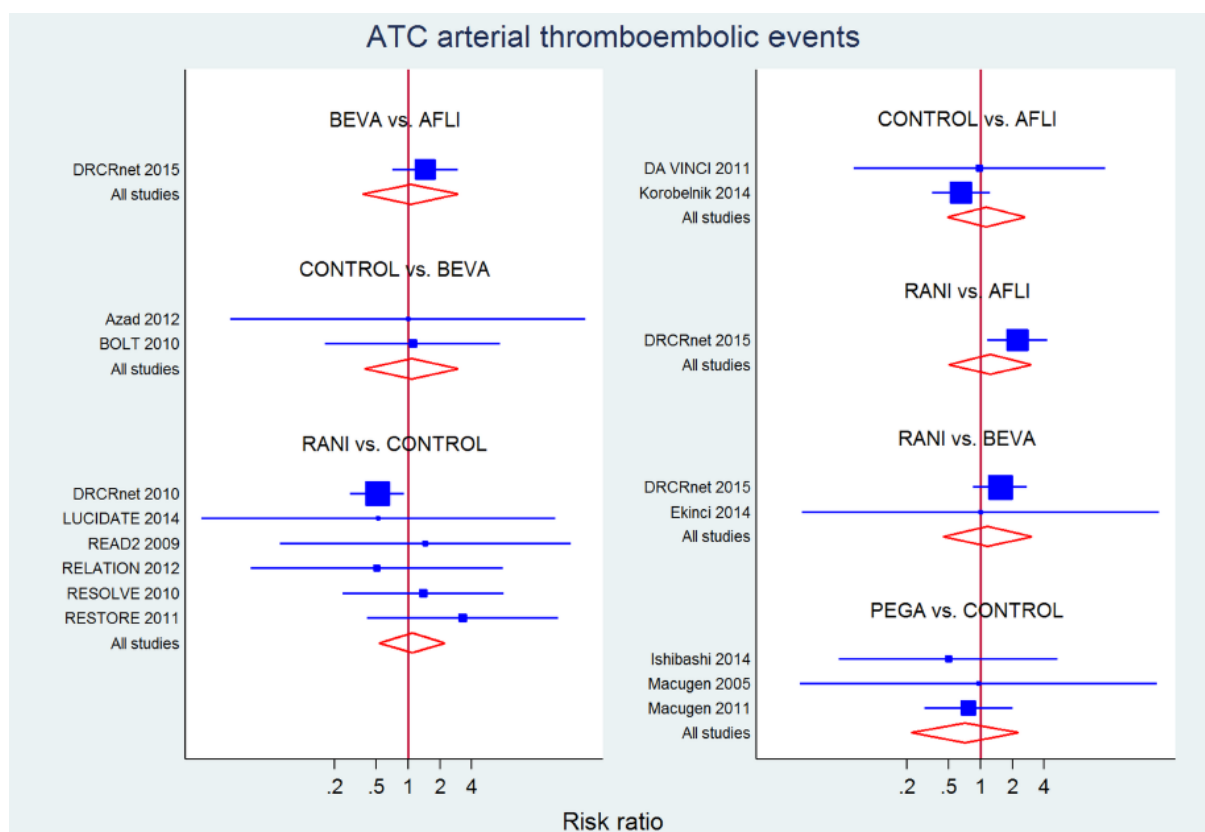


Rysunek 7. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: poważne systemowe zdarzenia niepożądane w najdłuższym dostępnym follow-up [Virgili 2018]

Zdarzenia niepożądane związane z tętniczą zakrzepicą zatorową

Częstość występowania zdarzeń tętniczej zakrzepicy zatorowej wyniosła 45 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca częstość zdarzeń wyniosła 38 na 1000 (16 do 94) (RR: 0,88; 95%CI: 0,37 do 2,13) dla afliberceptu; 41 na 1000 (15 do 117) (RR: 0,94; 95%CI: 0,33 do 2,66) dla bewacyzumabu oraz 48 na 1000 (23 do 101) (RR: 1,09; 95%CI: 0,52 do 2,29) dla ranibizumabu.

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z tętniczą zakrzepicą zatorową w grupie bewacyzumabu wyniosło 60 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 70 na 1000 (26 do 189) (RR: 1,17; 95% CI: 0,43 do 3,13).

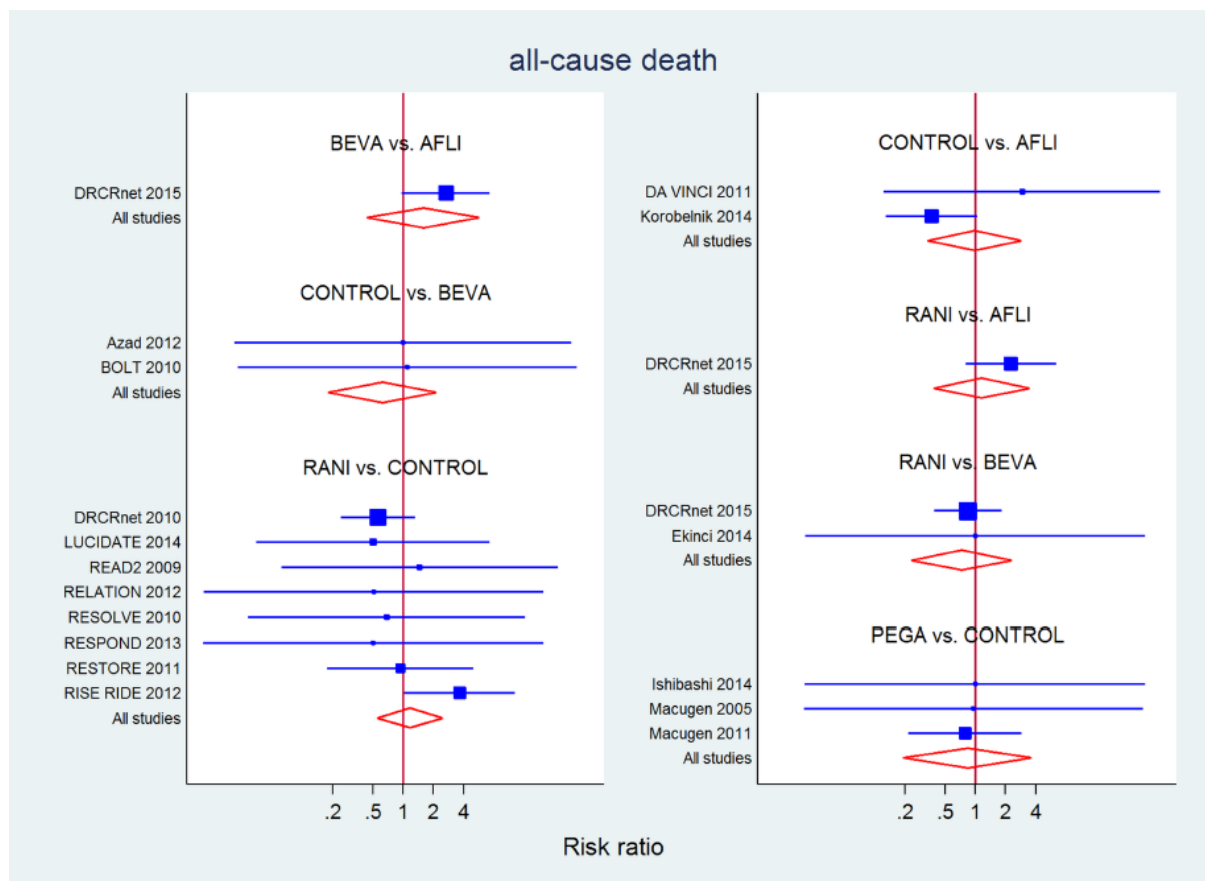


Rysunek 8. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: zdarzenia związane z tętniczą zakrzepicą zatorową dla najdłuższego dostępnego follow-up [Virgili 2018]

Zgon

Ryzyko zgonu wyniosło 20 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadające ryzyko wyniosło 20 na 1000 (7 do 61) (RR: 1,01; 95%CI: 0,34 do 3,03) dla afliberceptu; 32 na 1000 (9 do 114) (RR: 1,61; 95%CI: 0,45 do 5,69) dla bewacyzumabu oraz 18 na 1000 (8 do 40) (RR: 0,90; 95%CI: 0,40 do 2,01) dla ranibizumabu.

W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie bewacyzumabu wyniosło 40 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 29 na 1000 (9 do 95) (RR: 0,73; 95% CI: 0,22 do 2,73).



Rysunek 9. Porównania pośrednie i bezpośrednie dla punktu końcowego: zgony niezależnie od przyczyny dla najdłuższego dostępnego follow-up (Virgili 2018)

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje z badania skuteczności praktycznej

Ciulla 2020

Cel badania

Ocena wpływu intensywności leczenia preparatami skierowanymi przeciw śródbłonkowemu naczyniowemu czynnikowi wzrostu (anty-VEGF) na poprawę ostrości widzenia (ang. visual acuity, VA) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Metodyka badania

W badaniu retrospektywnie przeanalizowano wyniki VA i ich zależność z intensywnością leczenia anty-VEGF u wcześniej nieleczonych pacjentów w USA z DME znajdujących się w bazie Vestrum Health. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy otrzymywali co najmniej 1 zastrzyk z anty-VEGF w okresie od stycznia 2013 r. do lipca 2018 r., i były dostępne dla nich dane z obserwacji za 1 rok (11–12 miesięcy). Z badania wykluczono pacjentów z innymi schorzeniami siatkówki.

Głównym punktem końcowym w ocenianym badaniu była średnia zmiana VA w przeciągu 1 roku w stosunku do wartości wyjściowej. Średnią roczną zmianę VA obliczono dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów i stratyfikowano według początkowego leczenia anty-VEGF. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano związek między częstotliwością iniekcji w ciągu 1 roku w stosunku do wyników wyjściowych. Oceniono również trendy wykorzystania afliberceptu, bewacyzumabu i ranibizumabu w latach 2013-2018.

Wyniki

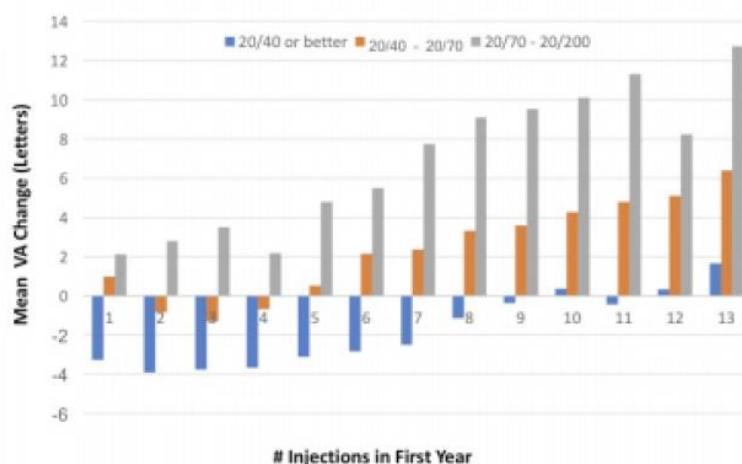
W ciągu 1 roku do 28 658 oczu pacjentów podano średnio 6,4 wstrzyknięć anty-VEGF uzyskując średnią poprawę o +4,2 litery (od +4,0 do +4,5 litery, $p < 0,001$). Spośród 6 459 oczu pacjentów początkowo leczonych afliberceptem VA poprawiło się o +4,3 litery (95% CI dla średniej zmiany VA: +3,9 do +4,8 liter, $p < 0,001$), z podobnymi wynikami dla bewacyzumabu (15 273 oczu, +4,5 litery, 95% CI dla średniej zmiany VA: +4,2 do +4,9 litery, $p < 0,001$) i ranibizumabu (6 926 oczu, +3,4 litery, 95% CI dla średniej VA zmiana: +3,0 do +3,9 litery, $p < 0,001$). Stratyfikacja według rodzaju zastosowanego anty-VEGF wykazała brak istotnych klinicznie różnic w częstości wstrzyknięć i zmian VA w czasie rocznej terapii.

Tabela 12. Średnie roczne zmiany w VA stratyfikowane według częstości iniekcji anty-VEGF

	Number of injections in 1 year												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Patient eyes													
n	1908	2054	2447	2512	2644	2868	2943	3027	2878	2380	1641	1029	295
%	7	7	9	9	9	10	10	11	10	8	6	4	1
Gender (%)													
Male	52	53	53	53	54	52	53	52	53	53	53	54	60
Female	48	47	47	47	46	48	47	48	47	47	47	46	40
Mean age (years)	61.6	61.0	61.3	61.5	61.9	62.5	62.3	62.8	62.9	62.6	62.8	62.3	61.8
Mean VA (letters)													
Baseline VA	56.1	58.9	59.7	59.9	59.5	59.5	59.9	59.2	59.6	59.1	59.3	58.7	59.7
Change at 1 year	+4.3	+2.2	+1.5	+1.8	+2.7	+3.6	+4.2	+5.4	+5.8	+6.8	+6.5	+7.5	+7.8
Final VA	60.4	61.1	61.1	61.7	62.3	63.1	64.2	64.6	65.4	65.9	65.9	66.1	67.5
P value	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
95% CI	3.0 to 5.6	1.0 to 3.3	0.5 to 2.5	0.8 to 2.8	1.9 to 3.6	2.8 to 4.3	3.5 to 5.0	4.7 to 6.0	5.1 to 6.4	6.1 to 7.5	5.7 to 7.4	6.4 to 8.6	5.9 to 9.7

VA - ostrości widzenia

W przeciągu 1 roku 50% oczu otrzymało ≤ 6 wstrzyknięć, podczas gdy $< 20\%$ otrzymało 10–13 wstrzyknięć, co odpowiada miesięcznemu leczeniu. Średnia liczba uzyskanych liter po 1 roku wykazywały liniową zależność od średniej liczby wstrzyknięć anty-VEGF, poza dwoma wstrzyknięciami. Oczy z dobrą wyjściową VA ($\geq 20 / 40$) generalnie były narażone na utratę VA po 1 roku; wyniki osób z umiarkowanie ciężkimi wyjściowymi zaburzeniami ($20/70$ do $20/200$), które otrzymały ≥ 10 wstrzyknięć, poprawiły się średnio o +10,3 litery.



Rysunek 10. Wykres przedstawiający średnią zmianę VA w ciągu 1 roku stratyfikowaną zarówno według częstotliwości wstrzyknięć anty-VEGF jak i początkowej VA. Średnia roczna zmiana VA miała tendencję do zwiększania się zarówno przy zwiększonej częstotliwości wstrzyknięć anty-VEGF jak i zmniejszonej początkowej VA. Oczy pacjentów z początkową VA 20/40 lub lepszą na ogół były narażone na utratę VA po 1 roku, z wyjątkiem tych, którzy otrzymali ≥ 10 wstrzyknięć

Wnioski autorów

W praktyce klinicznej pacjenci z DME otrzymują mniej iniekcji anty-VEGF i wykazują gorsze wyniki ostrości widzenia w porównaniu z pacjentami z randomizowanych badań klinicznych. Wyniki ostrości widzenia korelują z intensywnością leczenia po 1 roku, z pułapem powiązany z wyjściową VA. Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę lepszej koordynacji pacjenta w zakresie częstotliwości leczenia terapią anty-VEGF, a także podkreślają niezaspokojoną potrzebę stosowania terapii o dłuższym czasie trwania.

Ograniczenia: w badanie Ciulla 2020 niestandardyzowano oceny VA, ponadto kryteria diagnostyczne dla DME były także niestandardyzowane.

Dodatkowe informacje z badań dot. bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w iniekcji doszkliskowej Guzel 2016

Cel:

Ocena wpływu i bezpieczeństwa iniekcji doszkliskowej bewacyzumabu i ranibizumabu na liczbę i morfologię komórek śródbłonna rogówki u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME).

Metodyka:

Do badania włączono łącznie 60 oczu (60 pacjentów). Pacjenci otrzymywali 1,25 mg/0,05 ml bewacyzumabu (n = 30, grupa IVB) lub 0,5 mg/0,05 ml ranibizumabu (n = 30, grupa IVR) przez trzy kolejne miesiące. Pacjentom wykonano badanie mikroskopowe zwierciadlane śródbłonna rogówki, w celu oceny liczby komórek śródbłonna, odsetka komórek heksagonalnych (pleomorfizm) oraz współczynnika zmienności wielkości komórek (polimegatyzm). Wykonano także biometrię optyczną, aby ocenić centralną grubość rogówki. Porównano wyniki przed leczeniem oraz miesiąc po pierwszym i trzecim wstrzyknięciu leku. Badanie przeprowadzono od listopada 2012 r. do maja 2013 r. w Ophthalmology Department of the University of Selcuk w Turcji.

Wyniki:

Grupy dobrano pod względem wieku (p = 0,11) i płci (p = 0,32). Nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej w liczbie komórek śródbłonna (grupa IVB p = 0,66; grupa IVR p = 0,74), pleomorfizmie (grupa IVB p = 0,44; grupa IVR p = 0,88) i polimegatyzmie (grupa IVB p = 0,21; grupa IVR p = 0,24) przed leczeniem lub miesiąc po pierwszej i trzeciej dawce (iniekcji). Nie odnotowano także różnicy w grubości centralnej rogówki (grupa IVB p = 0,15; grupa IVR p = 0,58).

Tabela 13. Porównanie liczby komórek śródbłonna, pleomorfizmu, polimegatyzmu i grubości centralnej rogówki przed leczeniem oraz miesiąc po pierwszej i trzeciej dawce

	IVB group				IVR group			
	Pre-injection	1st	3rd	p	Pre-injection	1st	3rd	p
Endothelial cell count (cells/mm ²)	2234.5 ± 325.3	2225.1 ± 288.1	2267.3 ± 280.7	0.746	2198.9 ± 253.4	219 0.1 ± 264.2	2231.6 ± 259.8	0.66
Hex%	37.59 ± 7.30	35.97 ± 7.45	36.61 ± 6.15	0.466	36.70 ± 6.61	36.50 ± 6.47	36.32 ± 5.65	0.88
CoV	49.74 ± 6.72	50.51 ± 9.90	50.41 ± 8.80	0.21	51.95 ± 11.1	49.41 ± 5.20	49.33 ± 7.09	0.24
Central corneal thickness (µm)	534.2 ± 48.7	535.7 ± 49.3	535.70 ± 48.5	0.51	556.1 ± 46.1	556.8 ± 46.1	557.77 ± 44.9	0.58

ANOVA test.

1st: 1 month after first injection, 3rd: 1 month after third injection.

IVB, intravitreal bevacizumab; IVR, intravitreal ranibizumab; Hex%, the percentage of hexagonal cells (index of pleomorphism); CoV, the coefficient of variation of the cell size (an objective measure of polymegathism).

Wnioski:

Stosowanie bewacyzumabu lub ranibizumabu przez trzy miesiące w leczeniu DME nie wpływa na morfologię rogówki oraz nie ma szkodliwego wpływu na śródbłonek rogówki.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Avastin, Zirabev i Mvasi

Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej:

Avastin/Mvasi/Zirabev nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej.

Zaburzenia oka:

Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.

Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka:

Terapia anti-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.

Lek Avastin/Mvasi/Zirabev został wynaleziony i stworzony do leczenia chorych na raka poprzez wstrzyknięcie leku do krwioobiegu. Nie został wynaleziony ani stworzony do wstrzyknięcia do oka. W związku z tym nie jest zarejestrowany do zastosowania w ten sposób. Po podaniu leku do oka (stosowanie niezgodne z rejestracją) mogą wystąpić poniższe działania niepożądane:

- Zakażenie lub zapalenie gałki ocznej,
- Zaczerwienienie oka, ruchome punkty lub plamy w polu widzenia (mroczki), ból oka,
- Błyski światła z mroczkami, które mogą prowadzić do częściowej utraty wzroku,
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- Krwawienie wewnątrz oka.

Avastin

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, że do najczęściej zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych (odnotowanych u więcej niż 1/10 pacjentów) w wyniku stosowania leku Avastin należą: nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najcięższe działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (otwór w ścianie jelita), krwotok (krwawienie) i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (skrzepy krwi w tętnicach).

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/avastin-epar-summary-public_pl.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

Zirabev

Bezpieczeństwo leku Zirabev zostało ocenione i na podstawie wszystkich przeprowadzonych badań, działania niepożądane związane ze stosowaniem leku uznaje się za porównywalne z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku referencyjnego Avastin.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najpoważniejsze działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (otwór w ścianie jelita), krwawienie i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (skrzepy krwi w tętnicach).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zirabev> [data dostępu 31.03.2021 r.]

Mvasi

Oceniono bezpieczeństwo leku Mvasi i na podstawie wszystkich przeprowadzonych badań, działania niepożądane związane ze stosowaniem leku uznaje się za porównywalne z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku referencyjnego Avastin.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najpoważniejsze działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (otwór w ścianie jelita), krwotok (krwawienie) i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (skrzepy krwi w tętnicach).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvasi> [data dostępu 31.03.2021 r.]

Komunikaty bezpieczeństwa na stronach EMA, FDA, URPL

Wyszukiwanie komunikatów przeprowadzono dnia 31.03.2021 r.

Food and Drug Administration (FDA)

Na odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania bewacyzumabu opublikowanych przez FDA.

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

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty dotyczące produktów zawierających bewacyzumab:

1. Ważna informacja dotycząca przypadków dotyczących przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany. (z dnia 30.11.2010).

W komunikacie przedstawiono produkt Avastin jako dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, szczególności w sytuacji równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów.

źródło: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Avastin.dat_.pdf [dostęp: 01.04.2021 r.]

- Przypadki martwiczego zapalenia powięzi w związku z zastosowaniem produktu Avastin. (z dnia 15.05.2013).

Komunikat przedstawia aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego w zakresie zdarzeń niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

źródło: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Avastin_necrotising_fasciitis_DHPC_FINAL.pdf [dostęp: 01.04.2021 r.]

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA, w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), w dokumencie „Minutes of meeting on 10 – 13 February 2020” podano informację, iż w odniesieniu do leku bewacyzumab (produkty lecznicze: Avastin; Mvasi; Zirabev), na podstawie oceny wszystkich dostępnych danych wraz z odpowiedziami podmiotu odpowiedzialnego PRAC ocenił, że obecnie nie ma wystarczających dowodów uzasadniających podjęcie działań regulacyjnych dot. pojawienia się zespołu Guillain-Barré (GBS) u pacjentów stosujących ww. preparaty. Jednak ze względu na kilka przypadków, w których możliwy był związek przyczynowy, PRAC zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych o przedstawienie dalszej oceny dotyczącej GBS.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-february-2020_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

W dokumencie „Minutes of the meeting on 30 September – 03 October 2019” podano informację, iż w odniesieniu do leku bewacyzumab (produkty lecznicze: Avastin; Mvasi; Zirabev) w systemie zgłoszeń działań niepożądanych odnotowano informacje sygnalizujące pojawienia się GBS u pacjentów stosujących ww. preparaty.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2019_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

W dokumencie „Minutes of PRAC meeting on 11-14 February 2019” podano informację, iż w odniesieniu do leku bewacyzumab (produkty lecznicze: Avastin; Mvasi; Zirabev) w systemie zgłoszeń działań niepożądanych odnotowano informacje sygnalizujące pojawienia się zawału śledziony u pacjentów stosujących ww. preparaty.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-february-2019_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

W dokumencie „Minutes of the meeting on 03-06 November 2015” dotyczącego preparatu Avastin) podano informację, iż odnaleziono informacje sygnalizujące wzrost uogólnionych napadów toniczno-klonicznych na podstawie 6 przypadków (dane uzyskane z systemu EudraVigilance). PRAC omówił dostępne dowody z opisów przypadków w systemie EudraVigilance oraz z literatury. Biorąc pod uwagę, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między bewacyzumabem a uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, PRAC zgodził się zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie łącznej oceny napadów związanych z bewacyzumabem, ze szczególnym uwzględnieniem uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-november-2015_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

W dokumencie „Minutes of the 13-16 May 2013 meeting” dotyczącego preparatu Avastin odnaleziono informacje, iż EMA zidentyfikowała informację sygnalizującą ryzyko wstrząsu anafilaktycznego podczas leczenia preparatem Avastin. Dane dotyczyły 88 przypadków (dane uzyskane z systemu EudraVigilance). W większości (85%) przypadków pacjenci byli leczeni Avastin z powodu raka okrężnicy, odbytnicy, jelita grubego lub jelita grubego. Dziesięć z tych przypadków wystąpiło po lub w trakcie infuzji bewacyzumabem. Informacja o produkcie Avastin (bewacyzumab) została zaktualizowana, aby poinformować o ryzyku wystąpienia reakcji podczas wlewu i reakcji nadwrażliwości.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2013_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

W dokumencie „Minutes of the meeting on 4-7 November 2013” dotyczącego preparatu Avastin odnaleziono informację, iż dowody przedstawione przez podmiot odpowiedzialny z randomizowanych badań klinicznych, badań epidemiologicznych, baz danych dotyczących bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego i systemie EudraVigilance wskazują, że ryzyko reakcji anafilaktycznych związane z bewacyzumabem jest zgodne z obecnymi informacjami o produkcie i nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa; w związku z tym nie są obecnie zalecane żadne dalsze działania regulacyjne.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-november-2013_en.pdf [data dostępu 31.03.2021 r.]

Informacje z badań dot. porównania efektywności bewacyzumabu i ziv-afliberceptu

Odnaleziono dwie publikacje dot. badania randomizowanego NCT02645734 (Baghi 2016 i Bonyadi 2017) porównującego roczne wyniki skuteczności 2 dawek ziv-afliberceptu (podawanego do ciała szklistego) vs bewacyzumab. Poniżej przedstawiono wyniki nowszej publikacji zawierającej wyniki z dłuższego okresu obserwacji.

Bonyadi 2017

Cel

Trzyramienne, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne porównujące roczne wyniki skuteczności 2 dawek (1,25 mg i 2,5 mg) ziv-afliberceptu (IVZ) podawanego do ciała szklistego z bewacyzumabem (IVB) podawanym do ciała szklistego w leczeniu ośrodkowego cukrzycowego obrzęku plamki (DME).

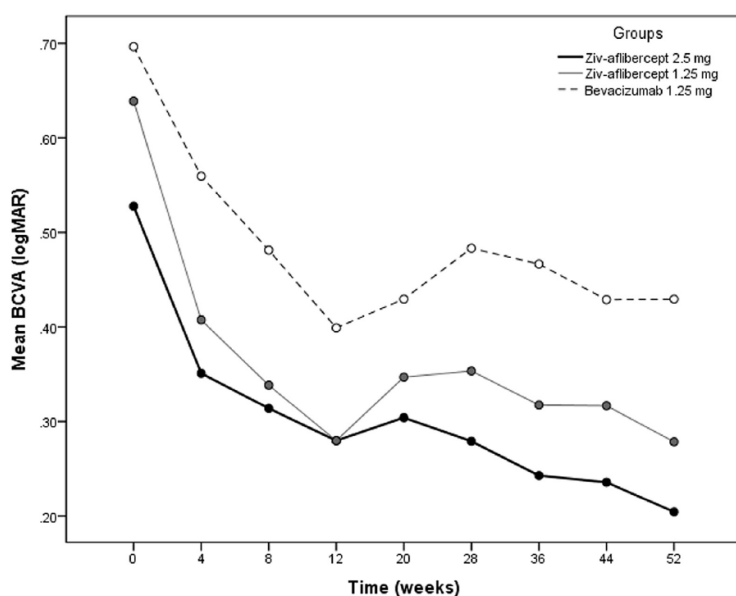
Metodyka

W tym badaniu klinicznym oczy pacjentów z DME przydzielono losowo do grupy otrzymującej do ciała szklistego 2,5 mg ziv-afliberceptu (42 oczy), 1,25 mg ziv-afliberceptu (42 oczy) i 1,25 mg IVB (39 oczu) co 4 tygodnie 3 zastrzyki, a następnie co 4 tygodnie w przypadku IVB i co 8 tygodni w przypadku zastrzyków z ziv-afliberceptem. Pacjenci byli obserwowani 1 rok. Badania okulistyczne i optyczna koherentna tomografia (OCT) były wykonywane co 8 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) po 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej. Drugorzędowymi punktami końcowymi była zmiana w centralnej grubości plamki (CMT) i zmiana w BCVA we wszystkich odstępach czasu obserwacji. Oczy pacjentów sklasyfikowano w oparciu o początkową wartość BCVA na 2 podgrupy, lepsze niż 20/50 i równe lub gorsze niż 20/50, aby przeanalizować możliwą różnicę efektu leczenia. Oczy pacjentów sklasyfikowano również na podstawie CMT na 2 podgrupy. Podgrupę w której wartość CMT była mniejsza niż mediana początkowej CMT, która wynosiła 360 µm i podgrupę, w której była większa niż mediana CMT.

Wyniki

Badanie było przeprowadzone od 2014 do 2016 r. Początkowo do badania włączono 135 oczu 93 pacjentów. Dziesięciu pacjentów (12 oczu) zostało utraconych z obserwacji w ciągu pierwszych 12 tygodni. Ogółem 83 pacjentów (123 oczy) ukończyło badanie. Liczby oczu / pacjentów, którzy ukończyli wszystkie sesje terapeutyczne / kontrolne były następujące: 42 oczy 29 pacjentów w grupie ziv-aflibercept 2,5 mg, 42 oczy 28 pacjentów w grupie ziv-aflibercept 1,25 mg i 39 oczu 26 pacjentów w grupie IVB. Średnia liczba wstrzyknięć wynosiła odpowiednio 6,71, 6,67 i 11,56 w grupach ziv-aflibercept 2,5 mg, ziv-aflibercept 1,25 mg i IVB.

We wszystkich grupach terapeutycznych, we wszystkich sesjach oceniających BCVA nastąpiła istotna poprawa BCVA po leczeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,001$ dla wszystkich grup terapeutycznych na wszystkich wizytach).

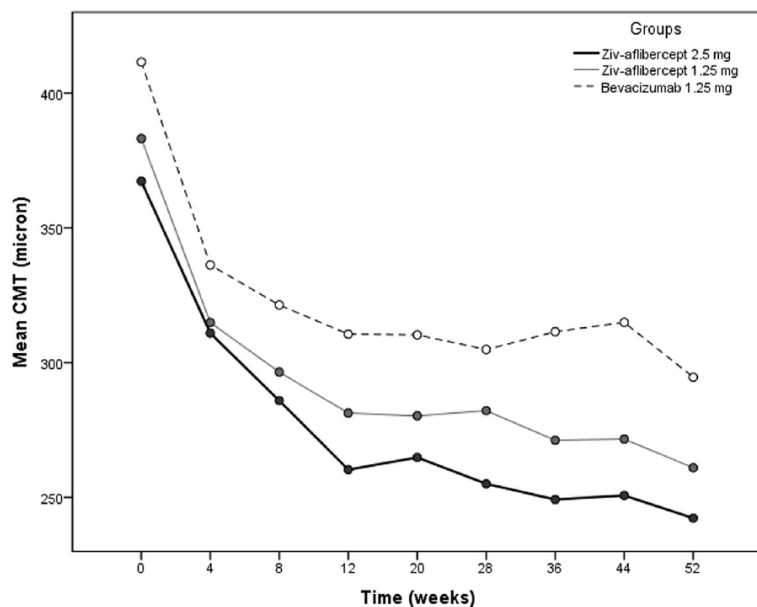


Rysunek 11. Średnie skorygowane zmiany ostrości wzroku (BCVA) podczas badania

Nie stwierdzono istotnej różnicy między 2 grupami ziv-aflibercept po 1 roku terapii, jednakże poprawa BCVA była znacznie lepsza w obu grupach ziv-aflibercept ($-0,33 \pm 0,26$ i $-0,38 \pm 0,34$ logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR) równego 16 i 18 liter w badaniu Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS),

odpowiednio dla IVZ 2,5 i 1,25 mg) niż w grupie IVB ($-0,26 \pm 0,35$ logMAR, co odpowiada 14 literom ETDRS) w końcowej obserwacji ($p = 0,007$ dla IVZ 2,5 mg i $p = 0,029$ dla IVZ 1,25 mg).

Analiza zmian CMT wykazała istotne zmniejszenie CMT w porównaniu z wartościami wyjściowymi we wszystkich ramionach leczenia po 1 roku. Nie było istotnej różnicy między 2 grupami stosującymi ziv-aflibercept jednak istotnie większe zmniejszenie CMT obserwowano w grupie ziv-aflibercept 2,5 mg w porównaniu z grupą IVB po 1 roku ($p = 0,029$). CMT po 1 roku wynosiło mniej niż 250 μm u 64,7%, 53,3% i 40,0% oczu odpowiednio w grupach ziv-aflibercept 2,5 mg, ziv-aflibercept 1,25 mg i IVB.



Rysunek 12. Średnie zmiany grubości środkowej płamki (CMT) w trakcie badania

Analiza podgrup nie wykazała różnicy w wynikach BCVA po 1 roku w oczach z wyjściową BCVA > 20/50. Jednak w oczach z wyjściową BCVA 20/50 poprawa była znacznie lepsza po 1 roku w obu grupach ziv-aflibercept w porównaniu z grupą IVB ($p = 0,002$ dla IVZ 2,5 mg i $p = 0,001$ dla IVZ 1,25 mg).

Bezpieczeństwo

Rumień w miejscu wstrzyknięcia, jako krótkotrwałe zdarzenie niepożądane po wstrzyknięciu, wystąpił w 30% przypadków. Przejściową reakcją komory przedniej (śląd do 1+ komórki) obserwowano odpowiednio w 8 (19%), 7 (16%) i 8 (21%) oczach w grupach ziv-aflibercept 2,5 mg, ziv-aflibercept 1,25 mg i IVB. To działanie niepożądane ustąpiło samoistnie po 1 tygodniu. W żadnym z oczu nie wystąpiło wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe (> 21 mmHg), ani nowa neowaskularyzacja siatkówkowa podczas obserwacji. Nie obserwowano poważnych powikłań ocznych takich jak krwotok do ciała szklistego, zapalenie wnętrza gałki ocznej i odwarstwienie siatkówki. Żaden z przypadków nie wymagał fotokoagulacji siatkówki, witrektomii ani operacji usunięcia zaćmy w okresie badania. U jednego pacjenta z grupy ziv-aflibercept 1,25 mg wystąpił udar naczyniowo-mózgowy. Inny pacjent z grupy bewacyzumabu był hospitalizowany z powodu choroby zakaźnej płuc. Nie wykryto żadnej innej poważnej choroby ogólnoustrojowej.

Wnioski autorów badania

Jednoroczne wyniki badania wykazały większą poprawę widzenia po IVZ w porównaniu z IVB w leczeniu ośrodkowego DME. Silniejszy efekt IVZ był jednak obserwowany w oczach z początkowo gorszą ostrością widzenia ($\leq 20/50$). Należy jednak wziąć pod uwagę, iż, zarówno ziv-aflibercept, jak i bewacyzumab nadal nie są przeznaczone do stosowania do oczu. Przyszłe badania powinny ocenić, czy ziv-aflibercept może stać się substytutem afliberceptu w taki sam sposób, w jaki bewacyzumab był odpowiednią alternatywą dla ranibizumabu.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 14. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 18.02.2021 r.

Substancja czynna	bewacyzumab
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Zakres wskazań objętych refundacją	Program lekowy B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. Program lekowy B.50. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. Urz. Min. Zdr. 2021.12), leki zawierające bewacyzumab są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli w ramach programu lekowego.

Tabela 15. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1171,80	1230,39	658,26	bezpłatny
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	4687,20	4921,56	2633,05	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	2507,67	2633,05	2633,05	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	626,92	658,27	658,26	bezpłatny
Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05415062349342	2181,60	2290,68	2290,68	bezpłatny
Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359	545,40	572,67	572,67	bezpłatny

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

Zlecenie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej bewacyzumab w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME), w ramach proponowanego programu lekowego, w związku z tym poniższe oszacowania odnoszą się jedynie do zmiany sposobu finansowania bewacyzumabu z JGP B84 na program lekowy. W szacowaniu kosztów uwzględniono jedynie koszty substancji czynnej oraz koszty podania leku, pominięto koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem, uznając je za koszty nieróżnicujące. Dodatkowo przyjęto założenie, że zmiana sposobu finansowania nie wpłynie na schemat dawkowania ocenianej technologii.

Liczebność populacji docelowej i liczby iniekcji doszklistkowych

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki (Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas) aktualnie bewacyzumab stosowany jest w ramach JGP B84. Z opinii wynika, że „w roku 2019 liczba podań do ciała szklistego wynosiła około 32 tysiące co biorąc pod uwagę epidemiologię DME jest niewystarczające”. Zatem w przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu do programu lekowego, zakładając pełną dostępność dla pacjentów wymagających terapii, należy spodziewać się wzrostu liczby podań.

Dawkowanie bewacyzumab w DME zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego:

- a) „zalecana dawka bewacyzumab wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe;
- b) leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące (56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); w przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent;
- c) w przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3 po pierwszych 12 miesiącach leczenia bewacyzumabem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku;”

Przyjmując opisaną w projekcie programu lekowego częstość dawkowania, można przyjąć, że w pierwszym roku terapii pacjent, na jedno oko, przyjmie średnio 9 dawek leku, natomiast w kolejnych latach średnio 6 dawek leku (przyjmując konserwatywne założenie, że dawki w kolejnych latach terapii przyjmowane będą co 56 dni). Na podstawie powyższych danych przyjęto, że średnio pacjenci przyjmować będą 6,84 dawek bewacyzumabu - 9 dawek w pierwszym roku i 6 dawek w latach kolejnych (zgodnie z opinią KK około 90% pacjentów leczonych będzie przewlekle przez 5 lat (średnio 6,6 dawki/rok – 1 rok 9 dawek i 4 lata 6 dawek), a 10% będzie włączanych do terapii – 9 dawek/rok). Na tej podstawie oszacowano średnią liczbę oczu leczonych w ramach JGP na około 4 680. Przyjmując zerowy odsetek pacjentów, u których leczenie dotyczy obu oczu liczba ta odpowiada liczbie leczonych pacjentów. Zakładając, że u 25% pacjentów leczone jest oboje oczu, liczba pacjentów leczonych w JGP B84 wynosi około 3 740.

Podsumowując liczbę pacjentów leczonych w ramach JGP B84 oszacowano na 3 740 – 4 680 osób. Zgodnie z opinią eksperta „Pacjenci leczeni poza programem to maksymalnie 5,0 do 6,6 tys.” Różnica może wynikać z odmiennej częstości iniekcji – zakładając roczną liczbę iniekcji na poziomie 6,4 populacja wyniesie 5 tys. pacjentów, natomiast około 4,9 iniekcji rocznie – 6,6 tys. pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, przedstawionym szczegółowo w rozdziale 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej”, liczba pacjentów z DME spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, u których bewacyzumab byłby stosowany wynosi od 12 do 15 tysięcy pacjentów.

Tabela 16. Roczna liczebność populacji oraz liczba iniekcji bewacyzumabu uwzględniona w oszacowaniach

Założenie	Pacjenci leczeni w ramach JGP B84 (rocznie)	Liczba podań BEV w JGP B84 (rocznie)	Pacjenci kwalifikujący się do proponowanego PL (rocznie)	Liczba podań BEV w ramach proponowanego PL (rocznie)
0% pacjentów leczonych na oboje oczu	4 680	32 000	12 000 – 15 000	82 080 – 102 600
25% pacjentów leczonych na oboje oczu	3 740			102 600 – 128 250

Zakładając, że wszyscy pacjenci wymagający leczenia zostaną włączeni do leczenia bewacyzumabem w ramach proponowanego programu lekowego, przyjmując taką samą jak w JGP B84 średnią liczbę podań na rok (6,84), można spodziewać się 2,6-4-krotnego wzrostu liczby iniekcji doszklistkowych (wzrost z 32 tys. do 82-128 tys. iniekcji). Wzrost liczby leczonych pacjentów oszacowano na zakres od 7 322 do 11 257 pacjentów w skali roku.

Koszty

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, wycena grupy **JGP B84** („Małe zabiegi witreoretinalne”, świadczenie obejmuje podanie preparatów anty VEGF w ramach procedury ICD-9: 99.293 „Wstrzyknięcie rekombinowanych białek” (nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszklistkowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego)) wynosi od **616 PLN** (leczenie jednego dnia) do **724 PLN** (hospitalizacja).

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy lekowej** przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszklistkowej anty – VEGF w programie lekowym (5.08.07.0000018) wycenione zostało na **378,56 PLN**. Procedura ta nie uwzględnia kosztu substancji czynnej.

Na podstawie rozdziału 8.1. „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” koszt 1 mg bewacyzumabu, z perspektywy płatnika publicznego, wynosi od 7,16 PLN (Zirabev) do 8,23 PLN (Avastin). Zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7955.html>) średni koszt NFZ za 1mg bewacyzumabu wynosił w styczniu 2021 roku 7,07 PLN. Uwzględniając wielkość dawki na jedno podanie (1,25 mg) **koszt substancji czynnej na jedną iniekcję to 8,83 PLN**. Zatem koszt podania, wraz z kosztem bewacyzumabu w ramach programu lekowego będzie wynosił, z perspektywy płatnika publicznego **387,39 PLN**. Szacując koszt substancji czynnej przyjęto założenie, że płatnik publiczny pokrywa jedynie koszty wykorzystanej substancji czynnej (bez waste).

Tabela 17. Koszt pojedynczej iniekcji doszklistkowej

Sposób rozliczania	Wartość
JGP B84 - leczenie jednego dnia	616 PLN
JGP B84 - hospitalizacja	724 PLN
Program lekowy	387,39 PLN (w tym koszt bewacyzumabu – 8,83 PLN)

Podsumowując koszt jednej iniekcji doszklistkowej w ramach JGP B84 wynosi od 616 PLN do 724 PLN, natomiast analogiczny koszt w ramach programu lekowego oszacowano na 387,39 PLN. Zatem **zmiana sposobu finansowania** z JGP na program lekowy przyczyni się do **obniżenia kosztu pojedynczej dawki bewacyzumabu od 228,61 PLN do 336,61 PLN**.

Wyniki

Roczne koszty związane z podaniem doszklistkowym bewacyzumabu w ramach **JGP B84** oszacowano uwzględniając liczbę wykonanych iniekcji (32 000) oraz koszt pojedynczego podania (od 616 PLN do 724 PLN).

Uwzględniając powyższe dane średnie roczne koszty oszacowano na zakres **od 19 712 000 PLN do 23 168 000 PLN.**

Roczne koszty związane ze stosowaniem bewacyzumabu w ramach programu lekowego oszacowano uwzględniając liczbę wykonanych iniekcji (od 82 080 do 128 250) oraz koszt pojedynczego podania (387,39 PLN). Szacunki uwzględniają stosowanie leku w całej populacji wymagającej leczenia bewacyzumabem. Uwzględniając powyższe dane średnie roczne koszty oszacowano na zakres **od 31 797 088 PLN do 49 682 951 PLN.**

Tabela 18. Roczne koszty stosowania bewacyzumabu w DME

Założenia	JGP B84	Program lekowy	Różnica
Brak wzrostu liczby iniekcji (leczonych pacjentów) JGP B84 i PL – 32 000 iniekcji		12 396 525,69 PLN	Leczenie jednego dnia: -7 315 474,31 PLN Hospitalizacja: -10 771 474,31 PLN
Wzrost liczby iniekcji (leczonych pacjentów) JGP B84 – 32 000 iniekcji PL – 82 080 iniekcji	Leczenie jednego dnia: 19 712 000 PLN Hospitalizacja: 23 168 000 PLN	31 797 088,39 PLN	Leczenie jednego dnia: 12 085 088,39 PLN Hospitalizacja: 8 629 088,39 PLN
Wzrost liczby iniekcji (leczonych pacjentów) JGP B84 – 32 000 iniekcji PL – 128 250 iniekcji		49 682 950,60 PLN	Leczenie jednego dnia: 29 970 950,60 PLN Hospitalizacja: 26 514 950,60 PLN

Roczny wzrost kosztów całkowitych związanych ze zmianą sposobu finansowania bewacyzumabu w DME, przy uwzględnieniu znacznego zwiększenia dostępności leczenia (wzrost liczby wykonanych rocznie iniekcji z 32 tys. do 82-128 tys.) wyniesie od 8,63 mln PLN do 29,97 mln PLN. Zakładając brak wpływu wprowadzenia programu lekowego na liczbę wykonanych iniekcji (32 tys. iniekcji rocznie) należy spodziewać się oszczędności na poziomie od 7,3 mln PLN do 10,8 mln PLN rocznie.

9. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego

W trakcie prac zwrócono się z prośbą o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękas. W opinii otrzymanej dnia 30.03.2021 r. prof. Rękas zwraca uwagę, że „program lekowy jest ułożony w ten sposób, że leczenie rozpoczyna się od najtańszego obecnie na rynku leku, a włączenie do terapii lekami oryginalnymi zależy od decyzji ekspertów zespołu koordynacyjnego. W drugiej linii leczenia wszystkie leki ustawione są na równych zasadach. Uważam, że należy ustanowić jeszcze trzecią linię leczenia w przypadku nieskuteczności leczenia lekami anty-VEGF w postaci dexametazonu po nieskutecznej terapii tymi lekami.” Należy zauważyć, że proponowanym programie lekowym brak jest zapisów sugerujących, które technologie powinny być stosowane w ramach danej linii leczenia.

W 2016 r. oceniany był produkt leczniczy Ozurdex (deksametazon) (OT.4351.23.2016) jednak należy mieć na względzie, że zgodnie z wnioskiem dot. produktu Ozurdex „do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME): którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, to znaczy na leczenie z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych anty-VEGF (aflibercept, bewacyzumab lub ranibizumab) lub fotokoagulację laserową, lub z przeciwwskazaniami do ww. leczenia.”

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji leków oraz art. 31n pkt 5 i art. 31s ust. 6 pkt 4 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.), pismem z dnia 24.03.2021 r. znak PLR.4504.118.2021.KK (data wpływu do AOTMiT: 25.03.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną **bewacyzumab** w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD-10: H36.0)”.

Problem zdrowotny

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

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD⁶) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2021 r. we wskazaniu cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (ICD-10: H36.0) nie są refundowane żadne substancje czynne. Obecnie, leczenie DME odbywa się w ramach grupy JGP B84 (Małe zabiegi witreoretinalne) w warunkach szpitalnych.

Zgodnie z załączonym do zlecenia programem lekowym „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ocenianym wskazaniu stosowane będą oprócz bewacyzumabu następujące substancje: aflibercept, ranibizumab i deksametazon.

Analiza efektywności klinicznej

Do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne porównujące badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem bewacyzumabu u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (Rittiphairoj 2020, Pham 2019 oraz Virgili 2018) oraz publikację dot. badań RCT opublikowane po dacie odcięcia z odnalezionych przeglądów systematycznych (Glassman 2020). Dodatkowo, w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, uwzględniono badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w iniekcji doszkliskowej (Guzel 2016). Poza tym przedstawiono wyniki odnoszące się do skuteczności praktycznej (Ciulla 2020).

Rittiphairoj 2020

Do syntezy jakościowej oraz ilościowej włączono 10 badań, w tym jedno oceniające deksametazon w porównaniu do bewacyzumabu.

⁶ AMD (ang. Age-related Macular Degeneration) - zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem

Do 12 miesiąca zmiana ostrości widzenia o 3 lub więcej linii nastąpiła w 27 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 25 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 0,99; 95% CI: 0,70 do 1,40). Do 24 miesiąca zmiana nastąpiła w 20 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 19 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 0,96; 95% CI: 0,60 do 1,54).

Średnia zmiana ostrości widzenia wyniosła: -0,122 (SD: 0,326) logMAR w grupie deksametazonu oraz -0,178 (SD: 0,176) logMAR w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica wyniosła 0,07 (95%CI: -0,04 do 0,17) logMAR na korzyść bewacyzumabu.

W 12 miesiącu średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki wyniosła -187 (SD: 120) μm w grupie deksametazonu oraz -122 (SD: 105) μm w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica w zmianie między grupami wyniosła -65 (95% CI: -112,02 do -17,98) μm na korzyść deksametazonu. W 24 miesiącu średnia zmiana w centralnej grubości siatkówki wyniosła -122 (SD: 120) μm w grupie deksametazonu oraz -13 (SD: 105) μm w grupie bewacyzumabu. Średnia różnica w zmianie między grupami wyniosła -109 (95% CI: -171,37 do -46,63) μm na korzyść deksametazonu.

Między 12 a 24 miesiącem progresję do zaćmy stwierdzono w 6 z 46 oczu z grupy deksametazonu oraz w 2 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 2,74; 95% CI: 0,58 do 12,84).

W 24 miesiącu wzrost ciśnienia śród gałkowego stwierdzono w 24 z 46 oczu w grupie deksametazonu oraz w 8 z 42 oczu w grupie bewacyzumabu (RR: 2,40; 95% CI: 1,19 do 4,82).

Pham 2019

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono przegląd systematyczny Pham 2019, w którym przedstawiono wyniki z trzech randomizowanych badań porównujących działanie anty-VEGF (afliberceptu, bewacyzumabu i ranibizumabu) z populacją dorosłych pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

Wyniki z badania DRRCR.net (Wells 2016) wykazały, że w ciągu 2 lat leczenia około 98% pacjentów utrzymało wzrok przy zastosowaniu wszystkich trzech leków. W tym czasie pacjenci ze zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskali poprawę wzroku po zastosowaniu ranibizumabu (37%), bewacyzumabu (35%) lub afliberceptu (39%). Zestawione wyniki z trzech włączonych do przeglądu badań wykazały, że średnia najlepsza korygowalna ostrość wzroku pacjentów poprawiła się o około 13 liter w przypadku afliberceptu, 10 liter w przypadku bewacyzumabu i 12 liter w przypadku ranibizumabu.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z DRRCR.net stratyfikowane według wyjściowej ostrości wzroku po 12 i 24 miesiącach. Na podstawie tych wyników stwierdzono, że podanie do ciała szklстого bewacyzumabu jest alternatywą dla ranibizumabu i afliberceptu u pacjentów z DME. Jedynym wyjątkiem byli pacjenci niską ostrością wzroku (<69 ETDRS litery), gdzie leczenie afliberceptem wiązało się ze znacznie wyższą poprawą widzenia (≥ 15 liter ETDRS) niż po leczeniu bewacyzumabem czy ranibizumabem (wyniki po 12 miesiącach leczenia); jednak efekty nie zostały utrzymane po 24 miesiącach.

Wyniki bezpieczeństwa z badania DRRCR.net wykazały, po 24 miesiącach odnotowano 27 przypadków śmiertelnych (6% w grupie bewacyzumabu, 2% w grupie afliberceptu i 5% w grupie ranibizumabu). Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 21% pacjentów leczonych bewacyzumabem, u 27% pacjentów w przypadku afliberceptu oraz u 25% pacjentów leczonych ranibizumabem. Tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe, bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz odwarstwienie siatkówki stwierdzano u nie więcej niż 5% pacjentów leczonych preparatami anty-VEGF.

Virgili 2018

Do syntezy jakościowej oraz ilościowej włączono 24 badania, w tym 11 oceniających ranibizumab, 6 oceniających bewacyzumab, 2 oceniające pegaptanib oraz 3 oceniające aflibercept. Dwa z włączonych badań oceniały trzy terapie (ranibizumab, bewacyzumab, aflibercept).

Poprawę widzenia o 3 lub więcej linii ETDRS po pierwszym roku poprawę stwierdzono u 100 na 1000 pacjentów poddanych fotokoagulacji laserowej, odpowiadająca częstość dla bewacyzumabu wyniosła 247 na 1000 (181 do 337; RR: 2,47; 95% CI: 1,81 – 3,37). W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko dla bewacyzumabu wyniosło 240 na 1000; odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 333 na 1000 (261 do 429; RR: 1,11; 95% CI: 0,87 do 1,43). Średnia zmiana BCVA między początkiem leczenia a pierwszym rokiem wyniosła: -0,01 logMAR dla grupy lasera. Odpowiadająca średnia różnica wyniosła dla 0,12 (95% CI: -0,15 do -0,09) logMAR w porównaniu bewacyzumabu z laserem. W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, średnia zmiana ostrości widzenia w grupie bewacyzumabu wyniosła -0,19 logMAR po pierwszym roku. Odpowiadająca różnica średniej zmiany dla ranibizumabu wyniosła 0,00 (95% CI: -0,02 do 0,03) logMAR w stosunku do bewacyzumabu.

Średnia zmiana CRT między początkiem leczenia a pierwszym rokiem wyniosła: -64 μm dla grupy lasera. Odpowiadająca średnia zmiana w CRT była większa o -46 μm (95% CI: -78 do -14) dla bewacyzumabu. W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, średnia zmiana CRT wyniosła -98 μm w grupie bewacyzumabu. Odpowiadająca średnia zmiana w CRT była o -29 (95%CI: -58 do -1) większa dla ranibizumabu.

Częstość występowania poważnych systemowych zdarzeń niepożądanych wyniosła 200 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca częstość zdarzeń wyniosła 186 na 1000 (146 do 238; RR: 0,93; 95%CI: 0,73 do 1,19) dla bewacyzumabu. W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia SSAEs w grupie bewacyzumabu wyniosło 240 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 250 na 1000 (202 do 307; RR: 1,04; 95% CI: 0,84 do 1,28).

Częstość występowania zdarzeń tętniczej zakrzepicy zatorowej wyniosła 45 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadająca częstość zdarzeń wyniosła ; 41 na 1000 (15 do 117; RR: 0,94; 95%CI: 0,33 do 2,66) dla bewacyzumabu. W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z tętniczą zakrzepicą zatorową w grupie bewacyzumabu wyniosło 60 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 70 na 1000 (26 do 189; RR: 1,17; 95% CI: 0,43 do 3,13).

Ryzyko zgonu wyniosło 20 na 1000 w populacji poddanych fotokoagulacji laserowej. Odpowiadające ryzyko wyniosło 32 na 1000 (9 do 114; RR: 1,61; 95%CI: 0,45 do 5,69) dla bewacyzumabu. W porównaniu bewacyzumabu z ranibizumabem, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie bewacyzumabu wyniosło 40 na 1000. Odpowiadające ryzyko dla ranibizumabu wyniosło 29 na 1000 (9 do 95; RR: 0,73; 95% CI: 0,22 do 2,73).

Glassman 2020

Celem badania była ocena kontynuacji leczenia i wyniki kliniczne po 5 latach w oczach pacjentów początkowo leczonych lekiem anti-VEGF z powodu centralnego cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (CI-DME) w 2-letnim randomizowanym badaniu klinicznym (Protocol T DRCR.net). Po 5 latach średnia VA (ostrość wzroku) u wszystkich pacjentów poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej o 7,4 litery (95% CI 5,9-9,0), ale zmniejszyła się o 4,7 litery (95% CI 3,3-6,0) między latami 2 a 5. Gdy początkowa VA wynosiła od 20/50 do 20/320, 5-letnia średnia VA była o 11,9 litery (95% CI 9,3-14,5) lepsza niż wyjściowa, ale była gorsza niż w 2. roku o 4,8 litery (95% CI 2,5-7,0). Także gdy wyjściowa VA wynosiła od 20/32 do 20/40, średnia 5-letnia VA u wszystkich pacjentów była o 3,2 litery (95% CI 1,4-5,0) lepsza niż wyjściowa, ale gorsza niż w 2. roku o 4,6 litery (95% CI 3,1-6,1). Średni CST u wszystkich pacjentów zmniejszył się od wartości początkowej do 5 lat o 154 μm (95% CI 142-166) i był stabilny od 2 do 5 lat (-1 μm ; 95% CI -12 do 9).

Guzel 2016

Celem badania była ocena wpływu i bezpieczeństwa iniekcji doszklistkowej bewacyzumabu i ranibizumabu na liczbę i morfologię komórek śródbłonka rogowki u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej (DME). Do badania włączono łącznie 60 oczu (60 pacjentów). Nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej w liczbie komórek śródbłonka (grupa IVB p = 0,66; grupa IVR p = 0,74), pleomorfizmie (grupa IVB p = 0,44; grupa IVR p = 0,88) i polimegatyzmie (grupa IVB p = 0,21; grupa IVR p = 0,24) przed leczeniem lub miesiąc po pierwszej i trzeciej dawce (iniekcji). Nie odnotowano także różnicy w grubości centralnej rogowki (grupa IVB p = 0,15; grupa IVR p = 0,58). Stosowanie bewacyzumabu lub ranibizumabu przez trzy miesiące w leczeniu DME nie wpływa na morfologię rogowki oraz nie ma szkodliwego wpływu na śródbłonek rogowki.

Skuteczność praktyczna

Ciulla 2020

Celem badania była ocena wpływu intensywności leczenia preparatami skierowanymi przeciw śródbłonkowemu naczyniowemu czynnikowi wzrostu (anti-VEGF) na poprawę ostrości widzenia (ang. visual acuity, VA) u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME). W badaniu retrospektywnie przeanalizowano wyniki VA i ich zależność z intensywnością leczenia anti-VEGF u wcześniej nieleczonych pacjentów w USA z DME znajdujących się w bazie Vestrum Health.

Głównym punktem końcowym w ocenianym badaniu była średnia zmiana VA w przeciągu 1 roku w stosunku do wartości wyjściowej. Średnią roczną zmianę VA obliczono dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów i stratyfikowano według początkowego leczenia anti-VEGF. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano związek między częstotliwością iniekcji w ciągu 1 roku w stosunku do wyników wyjściowych. Oceniono również trendy wykorzystania afliberceptu, bewacyzumabu i ranibizumabu w latach 2013-2018.

W ciągu 1 roku do 28 658 oczu pacjentów podano średnio 6,4 wstrzyknięć anti-VEGF uzyskując średnią poprawę o +4,2 litery (od +4,0 do +4,5 litery, p <0,001). Spośród 6459 oczu pacjentów początkowo leczonych afliberceptem VA poprawiło się o +4,3 litery (95% CI dla średniej zmiany VA: +3,9 do +4,8 liter, p <0,001), z podobnymi wynikami dla bewacyzumabu (15 273 oczu, +4,5 litery, 95% CI dla średniej zmiany VA: +4,2 do +4,9 litery, p <0,001)

i ranibizumabu (6926 oczu, +3,4 litery, 95% CI dla średniej VA zmiana: +3,0 do +3,9 litery, $p < 0,001$). Stratyfikacja według rodzaju zastosowanego anty-VEGF wykazała brak istotnych klinicznie różnic w częstości wstrzyknięć i zmian VA w czasie rocznej terapii.

W przeciągu 1 roku 50% oczu otrzymało ≤ 6 wstrzyknięć, podczas gdy $< 20\%$ otrzymało 10–13 wstrzyknięć, co odpowiada miesięcznemu leczeniu. Średnia liczba uzyskanych liter po 1 roku wykazywały liniową zależność od średniej liczby wstrzyknięć anty-VEGF, poza dwoma wstrzyknięciami. Oczy z dobrą wyjściową VA ($\geq 20 / 40$) generalnie były narażone na utratę VA po 1 roku; wyniki osób z umiarkowanie ciężkimi wyjściowymi zaburzeniami ($20/70$ do $20/200$), które otrzymały ≥ 10 wstrzyknięć, poprawiły się średnio o +10,3 litery.

Według autorów badania w praktyce klinicznej pacjenci z DME otrzymują mniej iniekcji anty-VEGF i wykazują gorsze wyniki ostrości widzenia w porównaniu z pacjentami z randomizowanych badań klinicznych. Wyniki ostrości widzenia korelują z intensywnością leczenia po 1 roku, a także z wyjściową wartością VA. Uzyskane wyniki podkreślają potrzebę lepszej koordynacji pacjenta w zakresie częstotliwości leczenia terapią anty-VEGF, a także podkreślają niezaspokojoną potrzebę stosowania terapii o dłuższym czasie trwania.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji: polskie PTO z 2017 r. i PTD z 2021 r., międzynarodowe ICO z 2017 r., europejskie EURETINA z 2017 r. oraz amerykańskie AAO z 2019 r. i ADA z 2021 r.

Wszystkie dokumenty są zgodne, że standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka są iniekcje doszkliskowe preparatów anty-VEGF. Bewacyzumab, pomimo braku rejestracji w ocenianym wskazaniu (stosowanie off-label), jest rekomendowany/wymieniany obok afliberceptu i ranibizumabu we wszystkich odnalezionych dokumentach w leczeniu DME, jednakże w wytycznych PTD 2017 wskazano, że skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z cięższą utratą widzenia jest niższa, natomiast w zaleceniach EURETINA 2017 rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu u pacjentów z BCVA większym lub równym 69 (dla pacjentów z BCVA niższym niż 69 aflibercept i ranibizumab są terapiami z wyboru).

W tekście wytycznych AAO 2019, EURETINA 2017 i ICO 2017 wymienia się dawkę bewacyzumabu w wysokości 1,25 mg na pojedyncze podanie, jest to dawka bewacyzumabu zgodna z zaproponowaną dawką w ocenianym projekcie programu lekowego. W odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji na temat stosowania innej wielkości dawki bewacyzumabu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zlecenie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej bewacyzumab w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME), w ramach proponowanego programu lekowego, w związku z tym poniższe oszacowania odnoszą się jedynie do zmiany sposobu finansowania bewacyzumabu z JGP B84 na program lekowy. W szacowaniu kosztów uwzględniono jedynie koszty substancji czynnej oraz koszty podania leku, pominięto koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem, uznając je za koszty nieróżnicujące. Dodatkowo przyjęto założenie, że zmiana sposobu finansowania nie wpłynie na schemat dawkowania ocenianej technologii.

Zakładając, że wszyscy pacjenci wymagający leczenia zostaną włączeni do leczenia bewacyzumabem w ramach proponowanego programu lekowego, przyjmując taką samą jak w JGP B84 średnią liczbę podań na rok (6,84), można spodziewać się 2,6-4-krotnego wzrostu liczby iniekcji doszkliskowych (wzrost z 32 tys. do 82-128 tys. iniekcji). Wzrost liczby leczonych pacjentów oszacowano na zakres od 7 322 do 11 257 pacjentów w skali roku.

Koszt jednej iniekcji doszkliskowej w ramach JGP B84 wynosi od 616 PLN do 724 PLN, natomiast analogiczny koszt w ramach programu lekowego oszacowano na 387,39 PLN. Zatem zmiana sposobu finansowania z JGP na program lekowy przyczyni się do obniżenia kosztu pojedynczej dawki bewacyzumabu od 228,61 PLN do 336,61 PLN.

Roczny wzrost kosztów całkowitych związanych ze zmianą sposobu finansowania bewacyzumabu w DME, przy uwzględnieniu znacznego zwiększenia dostępności leczenia (wzrost liczby wykonanych rocznie iniekcji z 32 tys. do 82-128 tys.) wyniesie od 8,63 mln PLN do 29,97 mln PLN. Zakładając brak wpływu wprowadzenia programu lekowego na liczbę wykonanych iniekcji (32 tys. iniekcji rocznie) należy spodziewać się oszczędności na poziomie od 7,3 mln PLN do 10,8 mln PLN rocznie.

11. Źródła

Badania pierwotne

- Baghi 2016** Baghi A, Jabbarpoor Bonyadi MH, Ramezani A, Azarmina M, Moradian S, Dehghan MH, Nourinia R, Peyman GA, Yaseri M, Soheilian M. Two Doses of Intravitreal Ziv-Aflibercept versus Bevacizumab in Treatment of Diabetic Macular Edema: A Three-Armed, Double-Blind Randomized Trial. *Ophthalmol Retina*. 2017 Mar-Apr;1(2):103-110. doi: 10.1016/j.oret.2016.08.007. Epub 2016 Oct 14. PMID: 31047266.
- Bonyadi 2017** Jabbarpoor Bonyadi MH, Baghi A, Ramezani A, Yaseri M, Soheilian M. One-Year Results of a Trial Comparing 2 Doses of Intravitreal Ziv-aflibercept versus Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2018 May;2(5):428-440. doi: 10.1016/j.oret.2017.09.010. Epub 2017 Nov 10. PMID: 31047323.
- Ciulla 2020** Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol*. 2021 Feb;105(2):216-221. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315933. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265201; PMCID: PMC7848066.
- Glassman 2020** Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, Beaulieu WT, Elman MJ, Jampol LM, Sun JK. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020 Sep;127(9):1201-1210. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32402554; PMCID: PMC7483366.
- Guzel 2016** Guzel H, Bakbak B, Koylu MT, Gonul S, Ozturk B, Gedik S. The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Mar;36(1):5-8. doi: 10.3109/15569527.2016.1140177. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26911396.

Badania wtórne

- Pham 2019** Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, Janoudi G, Agarwal A, Sharpe JP, Scott A, Warren R, Brahmabhatt R, Macdonald E, Straus SE, Tricco AC. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May 28;9(5):e022031. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022031. PMID: 31142516; PMCID: PMC6549720.
- Rittiphairoj 2020** Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 17;11:CD005656. doi: 10.1002/14651858.CD005656.pub3. PMID: 33206392.
- Virgili 2018** Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16;10(10):CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub6. PMID: 30325017; PMCID: PMC6517135.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AAO 2019** Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp> [dostęp: 29.03.2021 r.]
- ADA 2021** Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes 2021, *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1), s.151–S167 https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/44/Supplement_1/S151.full.pdf [dostęp: 29.03.2021 r.]
- EURETINA 2017** Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423385.
- ICO 2017** Update 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> [dostęp: 29.03.2021 r.]
- PTD 2021** Guidelines on the management of patients with diabetes, A position of Diabetes Poland, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 2021, Vol. 10, No. 1 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/2021_guidelines_on_the_management_of_patients_with_diabetes [dostęp: 29.03.2021 r.]
- PTO 2017** Michalska-Malecka K, Wilczyński M, Tesla P, Grabska-Lberek I, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku płamki Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego <https://pto.com.pl/wytyczne?page=2> [dostęp: 29.03.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Avastin** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Avastin https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.03.2021 r.]
- ChPL Mvasi** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Mvasi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.03.2021 r.]
- ChPL Zirabev** Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Zirabev https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.03.2021 r.]

Diabetologia 2010	Jurowski P. Retinopatia cukrzycowa I inne choroby oczu w cukrzycy. w: red. nauk. Moczulski D, Wielka Interna Diabetologia 2010, Medical Tribune Polska, Warszawa, s. 144-145.
Gregori 2010	Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. Retina (Philadelphia, Pa.) 30(7):1046–1050. 2010, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559157/ [dostęp: 29.03.2021 r.]
IOZ 2016	Raciborski F, Klak A, Gawinska E, Figurska M. (2016) Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. IOZ https://media.wix.com/uq/065e7f_5814819db08a4696906e9755bc92f7c1.pdf [dostęp: 29.03.2021 r.]
OT.4351.23.2016	AWA Ozurdex https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4627-zlecenie-133-2016 [dostęp: 01.04.2021 r.]
OT.4351.25.2017	AWA Lucentis https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5053-zlecenie-085-2017 [dostęp: 01.04.2021 r.]
OT.4351.41.2016	AWA Eylea https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4819-zlecenie-224-2016 [dostęp: 01.04.2021 r.]

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	#14 and #16	274
#17	#14 and #15	81
#16	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1 528 150
#15	(systematic*[tiab] AND (b bliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinah[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psycit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analysz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalysz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	646 294
#14	#9 and #13	814
#13	#10 or #11 or #12	19 272
#12	Avastin[Title/Abstract]	1 577
#11	Bevacizumab[Title/Abstract]	16 892
#10	"Bevericumab"[Mesh]	12 061
#9	#7 and #8	6 420
#8	Diabet*[Title/Abstract]	668 185
#7	#1 or #6	14 847
#6	#2 and #5	13 643
#5	#3 or #4	143 569
#4	Oedema[Title/Abstract]	27 508
#3	Edema[Title/Abstract]	117 018
#2	Macul*[Title/Abstract]	74 973
#1	"Macular Edema"[Mesh]	7 383

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp macular edema/	16397
#2	Macul*.ti,ab,kw.	101714
#3	edema.ti,ab,kw	169436
#4	oedema.ti,ab,kw.	39620

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#3 or #4	207740
#6	#2 and #5	19698
#7	#1 or #6	24200
#8	diabet*.ti,ab,kw.	1003153
#9	#7 and #8	10218
#10	exp bevacizumab/	61028
#11	Bevacizumab.ti,ab,kw.	31651
#12	Avastin.ti,ab,kw.	2597
#13	#10 or #11 or #12	62984
#14	#9 and #13	1631
#15	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	655542
#16	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	1368994
#17	#14 and #15	123
#18	#14 and #16	500

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	1151
#2	Macul*.ti,ab,kw	8877
#3	edema:ti,ab,kw	18947
#4	oedema:ti,ab,kw	18840
#5	#3 or #4	18947
#6	#2 and #5	3581
#7	#1 or #6	3581
#8	diabet*.ti,ab,kw	96517
#9	#7 and #8	2167
#10	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1981
#11	Bevacizumab:ti,ab,kw	6348
#12	avastin:ti,ab,kw	867
#13	#10 or #11 or #12	6409
#14	#9 and #13	403
#15	#9 and #13 in Cochrane Reviews	6
#16	#9 and #13 in Trials	397