

Produkt leczniczy  
**Beovu<sup>®</sup> (brolucizumab)**  
w leczeniu cukrzycowego  
obrzęku plamki (DME) –  
analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana  
a CERTARA Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, czerwiec 2022

© *Copyright by* Institut Arcana a CERTARA Company

## SPIS TREŚCI

<b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY</b> .....	4
<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	5
1. Cel i metodyka .....	7
2. Problem zdrowotny .....	8
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	8
2.2. Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.3. Klasyfikacja .....	10
2.4. Etiologia i patogenezę .....	11
2.5. Historia choroby i rokowanie .....	12
2.6. Rozpoznawanie .....	14
2.7. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki w Polsce.....	18
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.8.1. Dane epidemiologiczne.....	21
2.8.2. Wielkość populacji docelowej.....	22
2.8.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne .....	23
2.9. Aktualne postępowanie medyczne .....	24
2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTD 2022[23].....	26
2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.....	28
3. Interwencja .....	31
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	31
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	33
3.1.2. Wskazanie do stosowania .....	33
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania.....	33
3.1.4. Przeciwwskazania.....	35
3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	35
3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	37
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Beovu® .....	37
4. Komparator .....	39
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	39
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	41
4.2.1. Charakterystyka komparatorów.....	41
5. Efekty zdrowotne .....	46
6. Rodzaj i jakość dowodów (typ badania).....	48
7. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	49
7.1. Analiza kliniczna .....	49
7.2. Analiza ekonomiczna.....	49
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	50
8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – PICO(S) .....	51
9. Załączniki.....	53
9.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	53
9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce .....	59

10.	Piśmiennictwo.....	61
11.	Spis tabel.....	65
12.	Spis rysunków .....	66

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Poland Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Czerwiec 2022 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie okulistyki [REDAKTOWANE]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [14]. Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

AAO	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AMD	Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. <i>Age Related Macular Degeneration</i> )
anty-VEGF	Przeciwciała przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEs	Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. <i>Arterial Thromboembolic Events</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
bpś	Brak poczucia światła = całkowita ślepotą
BRVO	Zakrzep naczyń/gałęzi żylnych siatkówki (ang. <i>branch retinal vein occlusion</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNV	Neowaskularyzacja podsiatkówkowa (ang. <i>choroidal neovascularisation</i> )
CRVO	Zakrzep żyły środkowej siatkówki (ang. <i>central retinal vein occlusion</i> )
CSME	Klinicznie znamieny obrzęk plamki (ang. <i>Clinically Significant Macular Edema</i> )
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DD	Średnica tarczy nerwu wzrokowego (ang. <i>disc diameter</i> )
DM	Makulopatia cukrzycowa (ang. <i>Diabetic maculopathy</i> )
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>Diabetic Macular Edema</i> )
DRIL	Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (ang. <i>disorganisation of the retinal inner layers</i> )
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EURETINA	<i>The European Society of Retina Specialists</i>
FA	Angiografia fluoresceinowa (ang. <i>Fluorescein Angiography</i> )
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICO	<i>International Council of Ophthalmology</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IOP	Czynnik ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. <i>intraocular pressure</i> )
IL-6	Interleukina 6

<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>kDa</b>	Kilodalton
<b>kg</b>	Kilogram
<b>lp</b>	Liczenie palców
<b>MCP-1</b>	Białko chemotaktyczne monocytów
<b>mg</b>	Miligram
<b>mm Hg</b>	Milimetr słupa rtęci
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>OCT</b>	Optyczna koherentna tomografia (ang. <i>Optical Coherence Tomography</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PDR</b>	Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> )
<b>PEDF</b>	Czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego (ang. <i>Pigment epithelium-derived factor</i> )
<b>PICOS</b>	<i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
<b>PIGF</b>	Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (ang. <i>Placental Growth Factor</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTD</b>	Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>PRP</b>	Fotokoagulacja panretinalna siatkówki (ang. <i>pan-retinal photocoagulation</i> )
<b>pś</b>	Poczucie światła
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>ROP</b>	Retinopatia wcześniaków (ang. <i>retinopathy of prematurity</i> )
<b>rrpo</b>	Ruchy ręki przed okiem
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TNF-</b>	Czynnik martwicy nowotworów
<b>UE</b>	Unia Europejskiej
<b>UK</b>	<i>United Kingdom</i>
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VA</b>	Ocena ostrości wzroku (ang. <i>visual acuity</i> )
<b>VEGF</b>	Śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>WHO-UMC</b>	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
<b>µm</b>	Mikrometr

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab).

Produkt leczniczy Beovu® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME). Substancją czynną wnioskowanego produktu jest brolicizumab podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego.

Brolicizumab należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnowaskularyzacyjnymi. Lek Beovu® jest stosowany w leczeniu chorób oczu u dorosłych, które występują, gdy pod plamką powstają i rozwijają się nieprawidłowe naczynia krwionośne. Plamka, która znajduje się w tylnej części oka odpowiada za wyraźne widzenie. Z nieprawidłowych naczyń krwionośnych może wyciekać do oka płyn lub krew i zaburzać czynność plamki, co jest przyczyną chorób, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*, AMD) i DME, które mogą osłabiać widzenie [5].

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych – HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań).

Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA [1] przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia cukrzycowego obrzęku plamki, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Obecnie terapia brolicizumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób powyżej 45 roku życia w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” [34].

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beovu®): lek dostępny bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” (załącznik 9.1).

Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale eksperta klinicznego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Beovu® (brolicizumab) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c  $\leq 9\%$  po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego.

Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

1. Obecność rozlanego, klinicznie znamionego 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 brolicizumabem;
6. Brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
7. Brak aktywnych włóknisto-naczyniowych traktacji, 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 neowaskularnej;
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- VEGF takich jak:
  - a. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
  - b. DRIL w obszarze poddołkowym,
  - c. makulopatia niedokrwienna.

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w Załączniku 9.1. Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale eksperta klinicznego.



Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Beovu® [5] brolicizumab jest wskazany m.in. w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*, AMD) oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME). Wybrana populacja docelowa jest zatem zawężona w stosunku do populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Beovu®.

## 2.2. Definicja problemu zdrowotnego

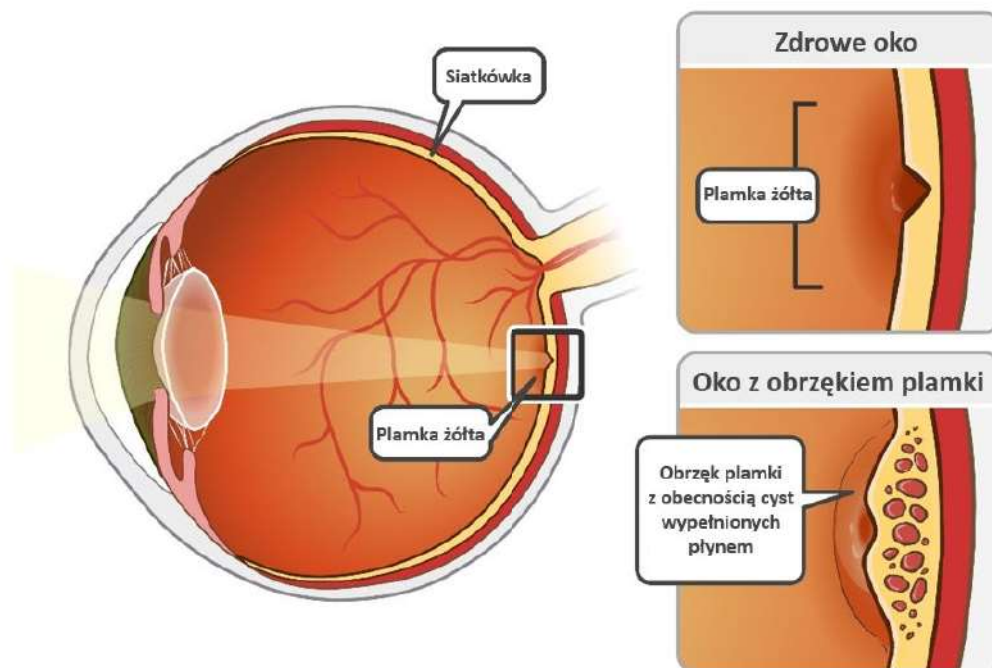
W polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10, brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku plamki, w tym **cukrzycowego obrzęku plamki**. W ramach kodu wskazanego w tytule proponowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: **retinopatia cukrzycowa**, 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 wskazują analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki [42].

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) jest powikłaniem występującym w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Cechuje się nagromadzeniem płynu w centralnej części siatkówki, tj. plamce żółtej – odpowiedzialnej za ostre i precyzyjne widzenie [19]. Przyczyną obrzęku plamki jest uszkodzenie ściany okołoplamkowych naczyń krwionośnych i wtórne przenikanie osocza krwi pomiędzy warstwy siatkówki [17].

Zgodnie ze stanowiskiem *The Royal College of Ophthalmologists* (RCO) retinopatia obejmująca obszar plamki jest określana oddzielnym terminem makulopatii cukrzycowej (ang. *diabetic maculopathy*, DM). Według Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO), obecność płynu lub wysięków twardych w odległości 1 DD od centrum plamki definiuje cukrzycowy obrzęk plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME; pojęcie węższe niż DM) [43].

Cukrzycowy obrzęk plamki należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i stanowi drugą pod względem częstości (po AMD) przyczynę trwałego upośledzenia wzroku [61] i może rozwinąć się na każdym etapie retinopatii cukrzycowej, a także może dotyczyć jednego lub obojga oczu [19].

Rysunek 1. Schematyczne porównanie oka zdrowego oraz oka z obecnym obrzękiem plamki [20]



### 2.3. Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Zespół wielośrodkowego badania ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), w celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian, wprowadził definicję klinicznie znaczącego obrzęku plamki (CSME, ang. *Clinically Significant Macular Edema*) [21, 61] i ze względu na zajętą przestrzeń siatkówki wyróżnia się:

- obrzęk siatkówki na obszarze do 500 µm od centrum dołka,
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości do 500 µm od centrum dołeczka z towarzyszącym pogrubieniem przyległej siatkówki, które może przekraczać granicę 500 µm, a także
- obrzęk siatkówki, który zajmuje obszar min. 1 DD (ang. *disc diameter* – średnica tarczy nerwu wzrokowego), jeśli którakolwiek jego część leży w odległości do 1 DD od centrum dołka [21, 61].

Dodatkowo klasyfikacja cukrzycowego obrzęku plamki obejmuje postać [61]:

- ogniskową – spowodowaną ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, szczególnie mikrołośniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, które wyznaczają granice obrzęku;
- rozlaną – indukowaną uogólnionym przeciekaniem z poszerzonych kapilar (z mikrołośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym. Postać ta najczęściej ma cechy symetryczności bez obecności wysięków;
- cystoidalną (torbielowatą) – stanowiącą obrzęk często rozlany, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie spłotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu;
- mieszaną – łączącą elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

Prezentowana przez PTO klasyfikacja DME uwzględniająca morfologię zmian wyróżnia obrzęk:

- ogniskowy,
- rozlany,
- cystoidalny, oraz
- mieszany,

natomiast pod względem etiologii:

- obrzęk niedokrwienny,
- wysiękowy,
- mieszany, oraz
- spowodowany obecnością trakcji szklistkowo-siatkówkowych [43].

ICO (*International Council of Ophthalmology*) propaguje międzynarodową klasyfikację DME, uwzględniającą jako kryterium podziału odległość miejsca występowania wysięków twardych oraz pogrubienia siatkówki w tylnym biegunie od centrum dołeczka, wyróżniając tym samym DME:

- łagodne (*mild DME*) – zmiany z dala od centrum plamki,
- średniozaawansowane (*moderate DME*) – zmiany w pobliżu centrum plamki,
- ciężkie (*severe DME*) – zmiany obejmują centrum plamki [23].

Druga z metod klasyfikacji cukrzycowego obrzęku plamki, wskazana przez ICO, różnicuje DME na podstawie zajęcia centralnej strefy subpola [22]:

- Brak cukrzycowego obrzęku plamki – brak zgrubień siatkówki lub twardych wysięków w plamce,
- DME nieobejmujące centrum dołka (peryferyjny DME): zgrubienie siatkówki w plamce, które nie obejmuje centralnej strefy subpola,
- DME obejmujące centrum dołka (centralny DME): zgrubienie siatkówki w plamce, które obejmuje centralną strefę subpola [22].

## 2.4. Etiologia i patogeneza

Patogeneza cukrzycowego obrzęku plamki jest złożona oraz wieloczynnikowa. Bezpośrednią przyczyną choroby jest przerwanie bariery krew–siatkówka, co prowadzi do zwiększonej akumulacji płynu oraz lipidów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w warstwie splotowatej zewnętrznej i wewnętrznej [61].

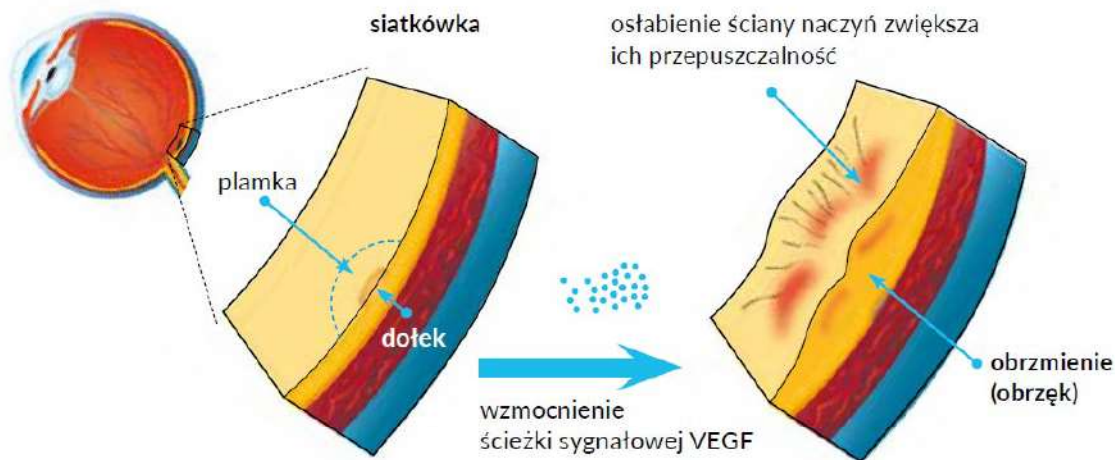
Utrata szczelności może dotyczyć zarówno mikrotętniaków (obrzęk ogniskowy), jak i naczyń włosowatych (obrzęk rozlany), powodując pogrubienie siatkówki w obszarze plamkowym, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku, zwłaszcza w przypadkach z zajęciem dołka środkowego [61].

Uszkodzone przez podwyższony poziom glukozy we krwi drobne naczynia krwionośne siatkówki pozbawiane są niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). Śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) jest głównym czynnikiem regulującym przepuszczalność naczyń siatkówki produkowanym przez komórki śródbłonka naczyń siatkówki, perycyty i komórki nabłonka barwnikowego. Dodatkowo czynnik ten odpowiedzialny jest za indukowanie kaskady mediatorów zapalenia [61].

Wysokie stężenie tego śródbłonkowego 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 (Rysunek 2) [61].

Progresja obrzęku plamki następuje również ze względu na zmienioną powierzchnię szklistkowo-plamkową. Nasilenie DME indukowane jest również na skutek: hiperglikemii, zaburzeń w przepływie krwi, niedotlenienia, niedokrwienia siatkówki oraz procesu zapalnego, z którym wiąże się podwyższone stężenie VEGF, zwiększonej produkcji kinazy C, dysfunkcji śródbłonka, adhezji leukocytów oraz zmniejszonego stężenia czynnika pochodzącego z nabłonka barwnikowego (PEDF, *pigment epithelium-derived factor*; Serpin F1) [61].

Rysunek 2. Schemat powstawania cukrzycowego obrzęku plamki [61]



Do głównych czynników ryzyka rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej [23] zalicza się:

- czas trwania cukrzycy — najsilniejszy czynnik prognostyczny rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej;
- niewyrównanie metaboliczne cukrzycy:
  - intensywne leczenie zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii u chorych z cukrzycą typu 1;
  - intensywne leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza częstość powikłań o charakterze mikroangiopatii, a obniżenie odsetka HbA1c o 1% powoduje znaczną redukcję ryzyka rozwoju mikroangiopatii;
- nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia gospodarki lipidowej;

- cukrzycowa choroba nerek;
- okres ciąży u kobiet chorujących z cukrzycą;
- okres dojrzewania;
- operacja zaćmy;
- stany po transplantacji nerki i trzustki lub tylko nerki [23].

Z kolei na cukrzycowy obrzęk plamki, powikłanie występujące w przebiegu retinopatii cukrzycowej, szczególnie narażone są osoby chorujące na długo trwającą lub niewyrównaną cukrzycę, z bardzo wysokim lub skrajnie niskim poziomem cukru we krwi, z nadciśnieniem tętniczym oraz diabetycy z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej [17, 18, 61].

Inne czynniki zwiększające ryzyko cukrzycowego obrzęku plamki to m.in.: zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), choroby układu krążenia, choroby nerek, niedokrwistość, bezdech senny oraz predyspozycje genetyczne [17, 18, 61].

**Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki [17, 18, 61]**

Czynniki ryzyka rozwoju DME	
<b>Czas trwania cukrzycy</b>	Im dłuższy czas trwania cukrzycy, tym większe ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i cukrzycowego obrzęku plamki.
<b>Hiperglikemia</b>	Utrzymujące się przewlekłe wysokie poziomy cukru we krwi zwiększają ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i cukrzycowego obrzęku plamki oraz przyspieszają rozwój choroby.
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego zwiększają ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i cukrzycowego obrzęku plamki.
<b>Dyslipidemia</b>	Nieprawidłowe poziomy lipidów we krwi (cholesterolu i trójglicerydów) u pacjentów z cukrzycą zwiększają ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i cukrzycowego obrzęku plamki.
<b>Inne powikłania cukrzycy</b>	Obciążenie innymi powikłaniami cukrzycy, takimi jak np. neuropatia cukrzycowa.
<b>Inne</b>	Palenie, ciąża, choroby układu krążenia, choroby nerek, niedokrwistość, bezdech senny, otyłość, predyspozycje genetyczne, częste spożywanie alkoholu oraz siedzący tryb życia.

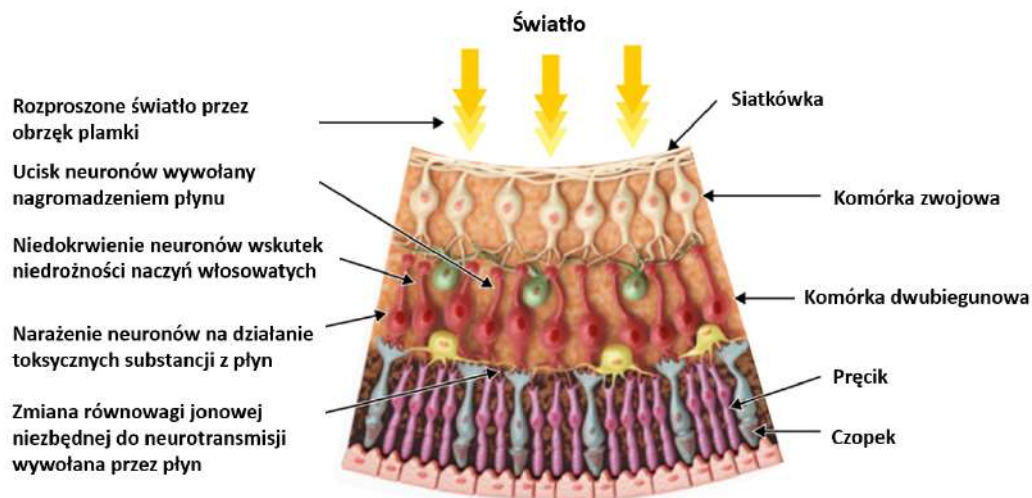
Pacjenci cierpiący na cukrzycę są stale zagrożeni powstaniem DME (obrzęk plamki) dlatego tak istotna jest stała kontrola poziomu glukozy we krwi (lub poziomu hemoglobiny glikowanej), kontrola ciśnienia krwi oraz poziomu cholesterolu [17].

Głównym zagrożeniem dla chorych z DME jest spadek ostrości wzroku (często szybki), nawet do wartości 0,3-0,4 wg tablic Snellena, do bliży: Snellen – poniżej 0,75. Rezultatem tego zjawiska jest postępujące uszkodzenie centralnego widzenia, co w wielu zawodach uniemożliwia wykonywanie pracy i normalne, aktywne życie [17].

## 2.5. Historia choroby i rokowanie

Obrzęk plamki żółtej upośledza widzenie poprzez rozpraszanie światła padającego na siatkówkę, upośledzenie interakcji komórka-komórka, zaburzenie równowagi jonowej niezbędnej do neurotransmisji, uciskanie neuronów i blokowanie naczyń włosowatych, co prowadzi do niedokrwienia neuronów (Rysunek 3) [18].

Rysunek 3. Wpływ obrzęku plamki na ostrość widzenia [18]



Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Do typowych objawów DME należy zamazane, niewyraźne pole widzenia [61]. Ponadto DME może powodować: zniekształcenie obrazu (metamorfozje), mroczki (scotoma), światłowstręt, zmienioną wrażliwość na kontrast oraz zaburzenia widzenia barwnego (Rysunek 4) [17, 19, 61].

Rysunek 4. Symulacja widzenia u osoby z cukrzycowym obrzękiem plamki [17]



Cukrzycowy obrzęk plamki jest główną przyczyną upośledzenia wzroku u pacjentów z cukrzycą. Nieleczony skutkuje obniżeniem ostrości wzroku w ciągu 3 lat u ok. 30% pacjentów. Cukrzycowy obrzęk plamki stanowi jedną

z najczęstszych przyczyn ślepoty w krajach rozwiniętych. Nagromadzony w plamce żółtej płyn powoduje obrzęk siatkówki, następnie jej uszkodzenie, co w konsekwencji może prowadzić do nieodwracalnej utraty wzroku [19, 61].

Cukrzycowy obrzęk plamki może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częściej występuje u pacjentów z długoletnią cukrzycą i z bardziej zaawansowaną postacią retinopatii [20]. Im szybciej choroba zostanie rozpoznana i leczona, tym większe prawdopodobieństwo zachowania sprawności narządu wzroku u pacjenta [61].

Ze względu na naturalną historię rozwoju DME, profilaktyka opiera się na zapobieganiu zachorowaniu na retinopatię cukrzycową oraz ostatecznie na przeciwdziałaniu progresji obrzęku plamki. Działania profilaktyczne dotyczą ograniczenia wpływu czynników ryzyka. Bardzo ważne jest indywidualne określenie i utrzymywanie optymalnego stężenia glukozy we krwi. Zalecana jest również kontrola ciśnienia skurczowego i poziomu lipidów, a także regularna aktywność fizyczna, zdrowe odżywianie oraz utrzymanie prawidłowego wskaźnika BMI. W przypadku osób palących tytoń, rekomenduje się zaprzestanie palenia, ponieważ zwiększa ono ryzyko wystąpienia cukrzycy oraz innych chorób z nią powiązanych, w tym DME. Prawidłowe leczenie cukrzycy typu 1 znacznie obniża ryzyko wystąpienia, a także progresji retinopatii. W przypadku cukrzycy typu 2 leczenie sprzyja zmniejszeniu częstości powikłań – mikroangiopatii [61].

## 2.6. Rozpoznawanie

W leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki kluczowe jest wczesne i prawidłowe rozpoznanie, nie należy czekać aż pojawią się objawy. Im wcześniej zostanie wdrożone leczenie, tym większa szansa na zapobiegnięcie lub opóźnienie pogorszenia wzroku. Zgodnie z wytycznymi PTO z 2017 roku [17] w diagnostyce DME zaleca się przeprowadzenie badania podmiotowego, obejmującego wywiad ogólny i okulistyczny, oraz badania przedmiotowego, mającego na celu określić stopień zaawansowania zmian.

Diagnostykę DME należy rozpocząć od szczegółowego badania podmiotowego (wywiad ogólny - choroby serca, nerek, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża, typ i czas trwania cukrzycy, stosowane leki; wywiad okulistyczny), oceny czynników ryzyka oraz analizy badań laboratoryjnych chorego, ciśnienia tętniczego, poziomu lipidów, glikemii na czczo i poposiłkowej, oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ponieważ – jak wykazano w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) – utrzymywanie prawidłowej glikemii zmniejsza ryzyko wystąpienia DME o 23% [44, 46].

Badanie przedmiotowe w diagnostyce i monitorowaniu DME powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku (VA),
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego,
- gonioskopię (badanie kąta przesączania),
- badanie dna oka (po rozszerzeniu źrenic),
- optyczną koherentną tomografię (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT)
- angiografię fluoresceinową (ang. *Fluorescein Angiography*, FA) - opcjonalnie [17].

### Ocena ostrości wzroku (VA)

Zdolność oka do rozpoznawania obiektów określonego rozmiaru, czyli tzw. ocena ostrości wzroku, jest kluczowa dla oceny widzenia centralnego i jest najbardziej podstawowym sposobem oceny funkcji wizualnych oka. Wykonywana jest rutynowo u wszystkich pacjentów z DME. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej. W pierwszym przypadku określane jest jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA) [49].

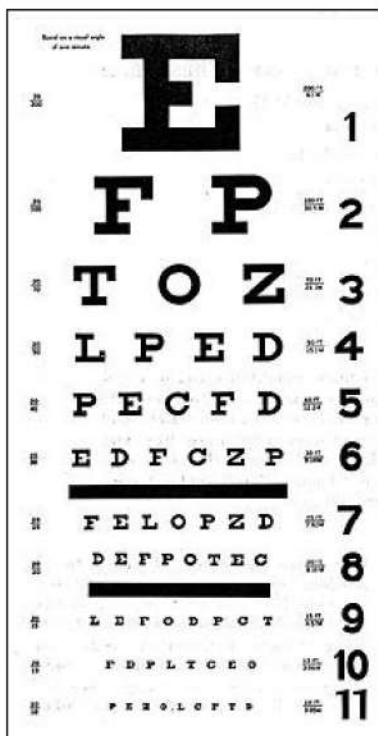
Badanie ostrości wzroku przeprowadza się najczęściej na tzw. tablicach Snellena (Rysunek 5). Znajduje się na nich wiele znaków o różnej wielkości nazywanych optotypami (np. cyfry, litery lub, dla dzieci i osób nieumiejących czytać, rysunki). Optotypy ułożone są w rzędach. Ich wielkość zmniejsza się w każdym kolejnym rzędzie. Przy

każdym podana jest też odległość, z jakiej elementy optotypów w tym rzędzie widoczne są pod kątem 1 minuty. Optotypy mają w całości wielkość 5 minut kątowych, a elementy odróżniające je od siebie mają wartość 1 minuty kątowej, np. cyfry 1 i 7 lub 5 i 6 różnią się tylko pojedynczymi niewielkimi elementami w typografii, podobnie litery U i V, czy I oraz L. Taka wielkość optotypów ułatwia ich rozróżnianie i komunikację z pacjentem [50].

Ostrość wzroku zapisuje się w postaci ułamka. W liczniku wpisuje się odległość, z jakiej badany odczytuje optotypy (w Polsce jest to 5 m). W mianowniku wpisuje się wartość widniejącą przy ostatnim prawidłowo rozpoznanym przez pacjenta rzędzie optotypów (tj. odległość, z jakiej elementy optotypów widziane są pod kątem 1 minuty, albo – inaczej – odległość, z jakiej badany powinien je rozpoznać, jeśli ma pełną ostrość wzroku). Jeśli pacjent prawidłowo rozpoznaje optotypy z ostatniego, najniższego rzędu, to jego ostrość wzroku wynosi 5/5 lub w zapisie dziesiętnym 1,0. Jeśli rozpoznaje tylko optotyp w pierwszym, najwyższym rzędzie na tablicy, to jego ostrość wzroku wynosi 5/50, a w zapisie dziesiętnym 0,1 [50].

W przypadku małej ostrości wzroku, kiedy pacjent nie jest w stanie rozpoznać nawet najwyżej położonych optotypów, należy, metr po metrze, przesuwać albo pacjenta w stronę tablicy, albo tablicę w stronę badanego. Jeśli na przykład pacjent zaczyna prawidłowo rozpoznawać największe optotypy z odległości 2 m, to jego ostrość wzroku wynosi 2/50, a w zapisie dziesiętnym 0,04. Można też pokazywać pacjentowi dłoń i prosić o podanie liczby pokazywanych palców (zapisuje się to skrótem lp z x cm – liczenie palców z x cm). Jeśli pacjent nie potrafi policzyć palców, to bada się postrzeganie ruchów ręki (skrót rppo – ruchy ręki przed okiem). Jeśli badany ma jeszcze gorszą ostrość wzroku, to za pomocą silnej latarki należy zbadać poczucie światła (skrót – ps). W końcu może się zdarzyć, że w badanym oku nie ma nawet poczucia światła, co zapisuje się skrótem bps (oznacza to całkowitą ślepotę) [50].

Rysunek 5. Przykładowa tablica Snellena [50]



Istnieją również inne, alternatywne testy (np. test LogMAR, test z literą E, pierścienie Landholta, test Sheridana Gardinera), ale nie są one w Polsce powszechnie stosowane [50].

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 [51].

Rysunek 6. Przykładowa tablica ETDRS [50]

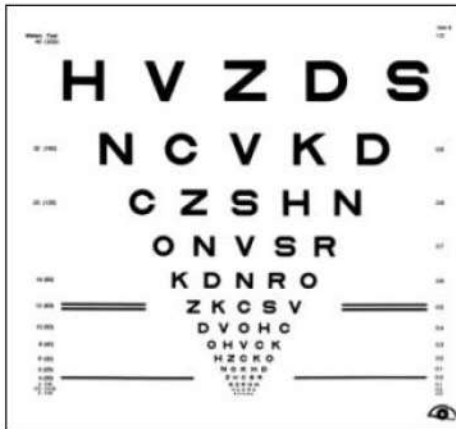


Tabela poniżej przedstawia ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi – ułamków Snellena, LogMAR (minimalnej rozdzielczości kątowej), ETDRS Letter Scores czy za pomocą liczby liter z Visual Acuity Score [52].



Tabela 2. Tabela przeliczeniowa wartości ostrości wzroku [52]

Zakresy widzenia	Ekwiwalentne zapisy ostrości wzroku		Ostrość wzroku zapisana ułamkiem Snellena <sup>+</sup>	EDTRS	Visual Acuity Score (liczba liter)	LogMAR	
	20 stóp*	Zapis dziesiętny					5 m (metry)
(Prawie) prawidłowy wzrok	Prawidłowa ostrość wzroku	20/12,5	1,6	5/3,2	4/2,5	110	-0,2
		20/16	1,25	5/4	4/3	105	-0,1
		20/20	1,0	5/5	4/4	100	0,0
		20/25	0,8	5/6,3	4/5	95	0,1
		20/32	0,63	5/8	4/6,3	90	0,2
	Łagodne upośledzenie ostrości wzroku	20/40	0,5	5/10	4/8	85	0,3
		20/50	0,4	5/12,5	4/10	80	0,4
		20/63	0,32	5/16	4/12,5	75	0,5
		20/80	0,25	5/20	4/16	70	0,6
		20/100	0,20	5/25	4/20	65	0,7
Upośledzenie wzroku	Umiarkowane upośledzenie ostrości wzroku	20/125	0,16	5/32	4/25	60	0,8
		20/160	0,125	5/40	4/32	55	0,9
		20/200	0,10	5/50	4/40	50	1,0
		20/250	0,08	5/63	4/50	45	1,1
		20/320	0,063	5/80	4/63	40	1,2
	Ciężkie upośledzenie ostrości wzroku	20/400	0,05	5/100	4/80	35	1,3
		20/500	0,04	5/125	4/100	30	1,4
		20/630	0,03	5/160	4/125	25	1,5
		20/800	0,025	5/200	4/160	20	1,6
		20/1000	0,02	5/250	4/200	15	1,7
(Prawie) ślepotą	Ślepotą	20/1250-20/2000	0,016-0,01	5/320-5/500	4/250-4/400	10-0	1,8-2
		Brak poczucia światła					

\* Badanie z odległości 20 stóp wykonuje się w Stanach Zjednoczonych, z 6 m - w Wielkiej Brytanii, z 5 m - w Europie, z 4 m - na tablicach EDTRS, a z 1 m - w przypadku osób z upośledzeniem wzroku.

+ Licznik wskazuje odległość, z jakiej przeprowadza się badanie.

## **Ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej**

Lampa szczelinowa jest podstawowym narzędziem pracy okulisty pozwalającym ocenić budowę struktur oka oraz postawić diagnozę. Składa się ona ze źródła silnego światła, które może być kierowane na poszczególne struktury gałki ocznej w postaci rozproszonej lub przez wąską szczelinę, oraz biomikroskopu zapewniającego badającej osobie nie tylko odpowiednie powiększenie obrazu (6-40x), ale też widzenie stereoskopowe (przestrzenne). Światło lampy szczelinowej ogniskuje się kolejno na powiekach, spojówce, twardówce, rogówce, przedniej komorze wypełnionej cieczą wodnistą, tęczęwce, soczewce i przedniej części ciała szklistego. Używając w lampie szczelinowej dodatkowych soczewek, można zobaczyć struktury kąta przesączania (jest to tzw. gonioskopia) oraz dno oka. Zaopatrzenie lampy szczelinowej w aparat fotograficzny umożliwia dokumentację fotograficzną zmian chorobowych [55].

## **Pomiar ciśnienia śródgałkowego**

Tonometria to pomiar ciśnienia wewnątrz gałki ocznej. Gałka oczna wypełniona jest cieczą wodnistą (płynem śródocznym), która zapewnia jej prawidłowe napięcie i odpowiednie uwodnienie ośrodków optycznych tj. rogówki i soczewki, co wpływa na ich przejrzystość i regularność krzywizny. Ciśnienie wewnątrzgałkowe zależy od stopnia równowagi między produkcją cieczy wodnistej a jej odpływem z gałki ocznej. U zdrowych osób za wartości prawidłowe ciśnienia wewnątrzgałkowego powszechnie uznaje się zakres 10–21 mm Hg. Ciśnienie wewnątrzgałkowe waha się w ciągu dnia (najwyższe jest w godzinach porannych). Jego średnie dobowe wahania nie przekraczają 5 mm Hg [54].

## **Gonioskopia**

Gonioskopia to badanie kąta przesączania (rogówkowo-tęczęwkowego). Kąt przesączania obejmuje przestrzeń między obwodową częścią rogówki i przednią częścią twardówki a podstawą tęczęwki i graniczącym z nią fragmentem ciała rzęskowego. Odpowiedni kształt kąta przesączania i jego stan mają ogromne znaczenie dla prawidłowego krążenia cieczy wodnistej i jej odpływu z gałki ocznej, co wpływa na wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Badanie przeprowadza się za pomocą tzw. gonioskopu (tj. za pomocą różnego typu soczewek, np. trójlustro Goldmanna, soczewki czterolusterkowe Zeissa, soczewki chirurgiczne Koeppego, Swana i Jacoba itd.). W trakcie badania ocenia się szerokość kąta przesączania w stopniach (np. otwarty, zagrażający zamknięciem, zamknięty), krzywiznę obwodowej części tęczęwki, miejsce przyczepu tęczęwki oraz stopień pigmentacji kąta [53].

## **Badanie dna oka**

Badanie dna oka pozwala na ocenę wyglądu tarczy nerwu wzrokowego, która stanowi odcinek nerwu II wewnątrz gałki ocznej. Prawidłowa tarcza jest bladoróżowa, płaska i ma wyraźne granice. Badanie dna oka odbywa się w ciemni okulistycznej za pomocą wziernika (oftalmoskopu) lub specjalnych soczewek Volk, po rozszerzeniu źrenicy kroplami [56].

## **Obrazowanie OCT i FA**

Jak wykazano w badaniu Subclinical Diabetic Macular Edema Study, u 25% pacjentów, u których nie wykryto w badaniu klinicznym obrzęku płamki, badanie metodą OCT ujawniło łagodny obrzęk płamki. W związku z tym wydaje się, że badanie OCT powinno być wykonane u każdego chorego z rozpoznaną cukrzycą, zwłaszcza że jest to badanie nieinwazyjne, dostępne i proste do wykonania. Oczywiście, istnieje możliwość potwierdzenia rozpoznania za pomocą angiografii fluoresceinowej, która jednakże jest badaniem inwazyjnym i niekiedy niemożliwym do przeprowadzenia ze względu na stan ogólny pacjenta [17].

## **2.7. Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki w Polsce**

Aktualne metody leczenia DME to:

- podawanie leków anty-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyniową, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy płamki,
- laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia,

- podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF),
- terapia złożona [17].

### Terapia anty-VEGF

Preferowaną opcją leczenia DME są iniekcje doszklistkowe preparatów anty-VEGF. VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Terapia anty-VEGF jest skuteczna szczególnie w postaciach dołączkowych, ale i rozlanych. Może być stosowana przed laserokoagulacją lub może być uzupełniona laseroterapią [17].

Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anty-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi wymienionymi metodami. Powrót ostrości wzroku do pełnej lub bardzo znaczna poprawa w stosunku do stanu wyjściowego, zwłaszcza w postaci dołkowej DME następuje bardzo szybko i utrzymuje się podczas wieloletniej obserwacji. Należy jednak pamiętać i akceptować to, że szczególnie w fazie początkowej terapii wymagany jest ścisły reżim comiesięcznej iniekcji, który w dalszej fazie leczenia jest znacznie ograniczony i reiniekcje stosowane są coraz rzadziej, a przerwy między nimi wydłużają się [17].

Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia anty-VEGF muszą pamiętać o wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, regulacji nadciśnienia tętniczego i stanu gospodarki lipidowej organizmu. Jest to podstawowy warunek powodzenia tego leczenia [17].

Wg wytycznych PTD z 2022 roku w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszklistkowe iniekcje preparatów anty-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa [23].

### Laseroterapia

Terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste) odpowiednio wcześniej wykonana hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej. Wyróżnia się następujące rodzaje fotokoagulacji laserowej siatkówki:

- podprogowa (głównie mikropulsowa) - bez koagulacji tkankowej, stosowana w obrzęku plamki bez jej znacznego pogrubienia ostrości wzroku,
- ogniskowa - zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka,
- typu *grid* - w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne,
- panfotokoagulacja – zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej [23].

### Kortykosteroidy

Doszklistkowe lub okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów mających działanie antyangiogenne i przeciwobrzękowe, na przykład triamcynolon, deksametazon lub octan fluocinolonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt. Jedynie deksametazon (Ozurdex®) posiada w Polsce rejestrację do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki [23].

### Witrektomia

Według wytycznych PTD z 2022 roku [23] witrektomia ma następujące wskazania: krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia; trakcje szklistkowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku plamki oraz zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami.

## Terapia złożona

Niekiedy stosowane są terapie łączone, zwłaszcza anti-VEGF + laseroterapia. O strategii terapeutycznej leczenia DME decyduje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań [17].

Na rysunkach poniżej przedstawiono w sposób graficzny ogólny schemat metod leczenia DME w zależności od wcześniejszego zastosowania farmakoterapii.

Rysunek 7. Schemat leczenia cukrzycowego obrzęku plamki w Polsce [24]



## Skuteczność terapii [24]:

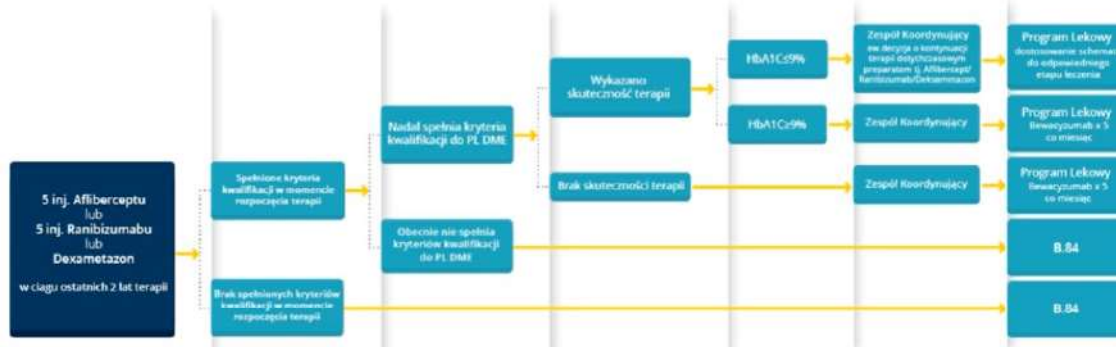
Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:

- Poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS),
- Zmniejszenie grubości siatkówki o  $\geq 20\%$  w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT),
- Zmniejszenie grubości siatkówki do wartości  $\leq 300 \mu\text{m}$  w badaniu OCT.

Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.

$HbA1c \geq 9\% = \text{Bewacyzumab}$

Rysunek 8. Schemat kontynuacji leczenia cukrzycowego obrzęku plamki w Polsce [24]

**Skuteczność terapii [24]:**

Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:

- Poprawę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS),
- Zmniejszenie grubości siatkówki o  $\geq 20\%$  w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT),
- Zmniejszenie grubości siatkówki do wartości  $\leq 300 \mu\text{m}$  w badaniu OCT.

Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.

**Biomarker skuteczności leczenia DME – DRIL**

DRIL, pojęcie dezorganizacji wewnętrznych warstw siatkówki (ang. *disorganisation of the retinal inner layers*), określa zaburzenie architektury siatkówki w DME, które uniemożliwia rozróżnienie i identyfikację poszczególnych warstw wewnętrznych siatkówki na skanach SD-OCT. W DRIL zacierają się granice pomiędzy jej 3 warstwami: kompleksem warstwy komórek zwojowych/warstwy spłotowatej wewnętrznej, warstwą jądrazstwą wewnętrzną oraz warstwą spłotowatą zewnętrzną. W konsekwencji w tej części siatkówki jest widoczny konglomerat tkanek, nie zaś warstwowa struktura. DRIL może mieć różną rozległość i lokalizację w centralnej siatkówce. Znaczenie praktyczne ma DRIL zlokalizowany centralnie, czyli w centrum dołka o średnicy 1 mm. Zwykle podaje się rozmiar DRIL w mikrometrach, mierzony u jego podstawy (wielkość dezorganizacji w wymiarze poziomym). Należy podkreślić, że DRIL może występować zarówno z towarzyszącym obrzękiem siatkówki, jak i bez niego. DRIL może stanowić użyteczny marker morfologiczny, pomocny w przewidywaniu efektów leczenia u pacjentów z DME. Należy jednak podkreślić, że bez wątpienia nie jest to jedyny czynnik, który należy analizować w architekturze siatkówki przed rozpoczęciem leczenia [59].

Niezwykle istotną rolę w leczeniu DME odgrywa ścisła współpraca diabetologa, internisty i okulisty. Należy do nich: edukacja pacjenta, kontrola glikemii, utrzymanie poziomu HbA1C poniżej 6,1%, kontrola ciśnienia tętniczego, kontrola lipidogramu, promocja „zdrowego stylu życia”, walka z otyłością i nadwagą, wczesne, regularne kierowanie do okulisty. Im wcześniej chory na cukrzycę i z początkowymi, subklinicznymi zmianami w plamce trafi do okulisty, tym rokowania co do utrzymania, a nawet poprawy widzenia są lepsze [17].

Szczegółowy opis rekomendacji i wytycznych klinicznych w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziale 2.9.

**2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą****2.8.1. Dane epidemiologiczne**

Cukrzycowy obrzęk plamki jest chorobą, która zagraża widzeniu i może powodować trwałą utratę wzroku. Do rozwoju DME może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od

stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. DME bardzo często dotyczy jednak młodych pacjentów: 40% nie ma skończonych 40 lat życia. 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 [58, 61].

Badania kohortowe prowadzone na świecie dostarczają informacji na temat częstości występowania cukrzycowego obrzęku plamki i wskazują na różne ich wartości. Częstość ta waha się w zakresie od 1,4% do 11,07% populacji chorych z cukrzycą [61].

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym i analizie zbiorczej autorstwa *Li et al. 2019* [72] oszacowano, że w samej Europie było blisko 923 000 przypadków klinicznie istotnego DME, co odpowiada około 3,7% Europejczyków z cukrzycą, z roczną zapadalnością na poziomie 0,5%. W Wielkiej Brytanii częstość występowania DME u chorych na cukrzycę typu 1 w 2012 r. wyniosła 4,4%, a w Hiszpanii w 2011 r. odpowiednio 11,07% [61].

Wg zidentyfikowanych danych w Polsce liczbę chorych ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem szacuje się na około 1,2-1,5 mln osób, z czego u 10-15% występuje bardziej destrukcyjna postać wysiękowa [77]. Natomiast pogorszenie widzenia w przebiegu DME dotyka niewielkiego odsetka (1–3%) populacji pacjentów z cukrzycą. Wg danych przedstawionych na stronie MZ w Polsce już co najmniej 3 mln Polaków choruje na cukrzycę [79]. Nowsze dane wskazują, że w Polsce z cukrzycą zmagają się blisko 3,5 mln osób [78]. Przyjmując konserwatywnie, że na cukrzycę cierpi 3,5 mln osób średnio 70 000 chorych ma zaburzenia widzenia spowodowane DME.

Klinicznie znamienne obrzęki plamki (ang. *clinically significant macular edema*, CSME) występuje od 26 do 75% przypadków z DME. Wg opinii Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, najlepsze badanie (*Minassian 2012* [73]) określające klinicznie znamienne cukrzycowe obrzęki plamki (ang. *clinically significant diabetic macular edema*, CSDME) szacuje odsetek CSDME na **38,91%** [58].

CSDME wymaga leczenia, ale może jeszcze nie wpływać na ostrość wzroku, dlatego istotne jest by wyróżnić kategorię zajęcia dołka przez DME, czyli ciDME (ang. *center involving DME*). Badania prezentujące zajęcie dołka przez DME są niewiarygodne, przeprowadzane na małej liczbie pacjentów i określają odsetek na około 68%. Konsultant Krajowy (płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas) w raporcie AOTMiT dla bewacyzumabu wskazuje, że należy przyjąć, że tego typu przypadków może być około 50%. Są to pacjenci z ostrością wzroku od 0,05 do 0,8 według Snellena [42].

Nie zidentyfikowano badań określających odsetek bądź liczbę pacjentów z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 według Snellena jaka jest uwzględniona w proponowanym programie lekowym. We wspomnianym powyżej raporcie AOTMiT Konsultant Krajowy podaje, że pacjenci stanowiący grupę chorych z DME z ostrością wzroku od 0,3 do 0,8 stanowią 60-70% populacji [42].

W Polsce w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, w roku 2021 leczonych było 481 pacjentów z DME [74]. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie w programie lekowym B.120 leczonych jest 2 532 osoby.

Szczegółowe dane epidemiologiczne zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy BIA – arkusz „Epidemiologia” [16].

### 2.8.2. Wielkość populacji docelowej

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o ChPL produktu leczniczego Beovu® [5]);
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 3. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	238 750 (zakres 155 000-330 000)
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	1 rok: 7 500 2 rok: 12 000
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	1 rok: 750 2 rok: 1 500
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■

Szczegółowe dane dotyczące kalkulacji zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [16].

### 2.8.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia upośledzenie wzroku dotyczy co najmniej 2,2 miliarda ludzi w skali globalnej, z czego w co najmniej 1. miliardzie, czyli prawie połowie tych przypadków, upośledzeniu wzroku można było zapobiec. Do najczęstszych przyczyn chorób oczu na świecie należą: nieskorygowane wady refrakcji (88,4 miliona), zaćma (94 miliony), jaskra (7,7 miliona), zmętnieniem rogówki (4,2 miliona), retinopatia cukrzycowa (3,9 miliona) i trachoma (2 miliony), a także zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem i upośledzenie widzenia do bliży spowodowane nieleczoną przeziopią (826 milionów) [60].

Na świecie przybywa coraz więcej ludzi powyżej 60. r.ż. i w związku z postępującym procesem starzenia się populacji należy spodziewać się wzrostu zapadalności na typowe dla osób starszych schorzenia, jakimi są m.in. choroby oczu. Cukrzycowy obrzęk plamki jest drugą, po AMD, przyczyną trwałego upośledzenia wzroku, a jego częstość występowania wzrasta wraz z okresem trwania cukrzycy. Ze względu na szacowany przyrost liczby ludzi starszych należy się spodziewać, że diabetyków również będzie przybywać, a tym samym zwiększy się liczba chorych na retinopatię cukrzycową i w konsekwencji na DME [61].

W opinii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zaburzenia widzenia stanowią ograniczenie zdolności ludzi do wykonywania codziennych czynności. Mogą zatem istotnie wpłynąć na pogorszenie jakości życia oraz utratę zdolności do interakcji z otaczającym światem. Każda dysfunkcja narządu wzroku utrudnia, ogranicza lub nawet uniemożliwia osobie chorej wykonywanie zadań życiowych i pełnienie ról społecznych na poziomie uznanym za normalny, biorąc pod uwagę jej wiek, płeć i ewentualne inne czynniki. Następstwem tych ograniczeń jest znaczne pogorszenie jakości życia chorego (często też i jego najbliższej rodziny) [61].

Konsekwencją dysfunkcji wzroku jest niepełnosprawność chorego, której następstwa dotyczą różnych sfer jego funkcjonowania. Osoby z niepełnosprawnością narządu wzroku dwukrotnie częściej doznają upadków i złamań w porównaniu do osób bez zdiagnozowanych schorzeń okulistycznych. Ponadto niedowidzący i słabowidzący czterokrotnie częściej potrzebują pomocy w czynnościach życia codziennego w stosunku do grupy osób zdrowych, a w przypadku wykonywania czynności administracyjnych – aż siedemnastokrotnie częściej. Co drugi chory z dysfunkcją narządu wzroku potrzebuje pomocy psychologicznej. W następstwie chorób oczu oraz całkowitej utraty wzroku, pacjent odczuwa trudności w wykonywaniu podstawowych zadań, co może prowadzić do rozwoju depresji. Badania wykazały, że w grupie osób z dysfunkcją narządu wzroku, ryzyko wystąpienia depresji w ciągu 2 miesięcy od zachorowania wzrasta 2,5-krotnie w stosunku do grupy bez problemów z widzeniem [61].

Utrata widzenia skutkuje głębokimi zmianami w dotychczasowej egzystencji. Do czynników, które w znacznym stopniu obniżają jakość życia osoby słabowidzącej i niewidomej zalicza się m.in. lęk przed wychodzeniem z domu, utrata możliwości czytania czy pisanie, utrata pracy, pogorszenie sytuacji materialnej, częste urazy ciała, poparzenia, złamania i urazy kończyn, pogorszenie stanu zdrowia psychicznego, niemożność prowadzenia samochodu, wycofanie się z kontaktów społecznych i izolacja [61, 62]. Wiele badań wykazało, że szkodliwe działanie DME na zdolność widzenia ma negatywny wpływ na fizyczne funkcjonowanie pacjentów, ograniczając ich zdolność do wykonywania codziennych czynności, takich jak zakupy, prace domowe, przygotowywanie posiłków i korzystanie z telefonu, który może zakwestionować możliwość samodzielnego życia [63, 64, 65].

Choroby narządu wzroku mogą również prowadzić do wykluczenia społecznego i zawodowego. Na obniżenie jakości życia wpływ ma również codzienny stres występujący na skutek utrudnionej komunikacji z otoczeniem, trudności w rozpoznawaniu innych osób (co jest wynikiem słabego widzenia, a często także zaburzeń słuchu) i samodzielnym poruszaniu się. Również stresogenną sytuacją jest ciągła obawa przed koniecznością samodzielnego finansowania leczenia, co w wielu przypadkach nie jest możliwe ze względu na trudną sytuację materialną chorego [61].

Badając wpływ DME na jakość życia trzeba mieć na uwadze gorszy stan zdrowia pacjentów, ze względu na chorobę podstawową (cukrzyca). Ponadto, ograniczenie funkcjonowania fizycznego i psychicznego w wyniku zaburzenia widzenia związanego z DME może zagrozić zdolnością pacjenta do właściwego postępowania w dalszym przebiegu trwania choroby. Pacjenci z DME wykazują trudności m.in. w czytaniu etykiet żywieniowych oraz tych znajdujących się na opakowaniach leków, przy badaniu poziomu cukru we krwi, samodzielnego podawania leków i sprawdzania ran oraz owrzodzeń [66].

Choroby narządu wzroku są istotnym problemem zdrowotnym, społecznym oraz ekonomicznym w Polsce. Mogą prowadzić do znacznego obniżenia jakości życia, w tym do niepełnosprawności i wykluczenia społecznego, stanowią więc wielowymiarowy problem dla zdrowia publicznego [61]. Najważniejszym wyzwaniem w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki jest poprawa parametrów wzrokowych i zmniejszenie inwazyjności leczenia związanego z powtarzaniem iniekcji doszklistkowych. Wczesne wykrycie zmian o charakterze DME i podjęcie leczenia daje szansę na zahamowanie progresji choroby i utrzymanie widzenia lub poprawę jego jakości. Dla specyficznej grupy chorych, jaką są dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, priorytety zdrowotne, oprócz poprawy mierzalnych wyników leczenia, stanowiących ocenę skuteczności terapii, to również troska o utrzymanie poziomu a w razie konieczności również poprawy jakości życia związanej z DME i z cukrzycą [67].

W patogenezie cukrzycowego obrzęku plamki płyn gromadzi się w obszarze plamki żółtej siatkówki, uszkadzając ją i powodując nieodwracalną utratę wzroku. Niekompletne usunięcie płynu wiąże się z gorszymi wynikami leczenia wzrokowego. Obecnie stosowane terapie anti-VEGF nie zapewniają całkowitego usunięcia płynu w siatkówce [61]. W badaniach RCT wykazano, że ranibizumab i aflibercept zapewniają niepełne usunięcie płynu u znacznego odsetka pacjentów. Normatywna grubość siatkówki (bez szkodliwego płynu) [76], oceniana za pomocą OCT, wynosi od 225 do 315  $\mu\text{m}$ , jednak w 52. tygodniu badania RESTORE średnia CRT wynosiła  $> 300 \mu\text{m}$  w oczach leczonych ranibizumabem, co wskazuje, że w znacznym odsetku oczu występował płyn resztkowy. Oczy leczone afliberceptem w badaniach VIVID i VISTA również miały średni CRT  $> 300 \mu\text{m}$  w 52. tygodniu. Sugeruje to, że u dużej części pacjentów w badaniach RESTORE, VIVID i VISTA nadal występował płyn resztkowy, pomimo leczenia ranibizumabem lub afliberceptem [68]. Roberts i wsp. [71] zaobserwowali, że u pacjentów z wysokim poziomem płynu w siatkówce wyższe poziomy IRF i SRF wiązały się z gorszą ostrością wzroku niż niższe poziomy IRF i SRF. Istnieje niezaspokojona potrzeba zastosowania leczenia, które zapewni całkowite usunięcie płynu u większej liczby pacjentów, a tym samym poprawi wyniki leczenia wzrokowego. Niepełne usuwanie płynu, jakie zapewniają obecnie stosowane terapie anti-VEGF, prowadzi do zwiększenia częstości wstrzyknięć w schematach elastycznych, ponieważ obecność płynu jest kluczowym kryterium wstrzyknięć w schematach PRN (tj. pro re nata - "w razie potrzeby", comiesięczne wstrzyknięcia tylko w przypadku aktywnej choroby) i T&E (tj. *treat and extend* - stopniowe wydłużanie odstępów między kolejnymi podaniami do 12 tygodni w zależności od wyników klinicznych) [68].

Istnieje zapotrzebowanie na terapię anti-VEGF o dłuższej trwałości i mniejszym obciążeniu iniekcyjnym, która zapewni większą rozdzielczość płynu, a tym samym poprawia wyniki wizualne. W badaniu ankietowym Shah i Stone [57] przeprowadzonym wśród lekarzy ponad 50% ankietowanych podkreśliło, że dwoma najważniejszymi priorytetami dla nowych terapii anti-VEGF powinny być zmniejszenie obciążenia leczeniem i bardziej trwała terapia [68].

## 2.9. Aktualne postępowanie medyczne

Cukrzycowy obrzęk plamki może wystąpić na każdym etapie retinopatii cukrzycowej w narządzie wzroku. Proste badanie dna oka w lampie szczelinowej jest skuteczną metodą wykrywania DME. Pozostałe narzędzia którymi



dysponują okuliści tj. badanie OCT, angiografia fluoresceinowa i angio-OCT służą do oceny zaawansowania choroby, monitorowania leczenia i często są pomocne w wyborze właściwej terapii.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego corocznie należy wykonywać rutynowe badania kontrolne w celu monitorowania zarówno wyrównania cukrzycy jak i jej przebiegu, a jednym z jego elementów jest właśnie badanie dna oka. W cukrzycy typu 2 w momencie jej rozpoznania należy skierować pacjenta na badanie okulistyczne, natomiast w przypadku cukrzycy typu 1 do pięciu lat od postawienia diagnozy. W momencie rozpoznania cukrzycowego obrzęku w plamce należy skierować pacjenta do lekarza retinologa i ośrodka, który zajmuje się leczeniem tego typu powikłań z odpowiednią adnotacją odnośnie do stopnia zaawansowania choroby. Wybór odpowiedniej terapii opartej na aktualnych zaleceniach należy również do obowiązków retinologa. Jeśli obrzęk jest znamienny, a pacjent ma pogorszenie ostrości wzroku pierwszą linią wyboru w leczeniu są inhibitory anty-VEGF podawane w postaci wielokrotnych iniekcji do komory ciała szklistego, zwanych popularnie przez pacjentów zastrzykami w oko. Doszkliskowa terapia anty-VEGF jest podstawową formą leczenia w przypadku centralnej postaci DME. Inne formy terapii obejmują doszkliskowe podawanie kortykosteroidów oraz leczenie chirurgiczne i laseroterapię, która jest obecnie na dalszym planie w leczeniu DME, szczególnie w obrzęku zlokalizowanym poza centrum siatkówki lub w przypadku DME niereagującego na inne formy leczenia [45].

Program lekowy DME - leczenie cukrzycowego obrzęku plamki - reguluje załącznik B.120. W ramach programu dostępne są następujące leki: bewacyzumab, aflibercept, deksametazon i ranibizumab. Bewacyzumab jest lekiem pierwszego rzutu w ramach programu lekowego. Jego dawkowanie rozpoczyna się od fazy nasycenia tzn. od podania jednej iniekcji na miesiąc przez kolejnych pięć miesięcy, a następnie iniekcje przewidziane są co 2 miesiące. Po pierwszych dwunastu miesiącach odstęp między dawkami bewacyzumabem można wydłużyć. Kolejnym założeniem programu jest systematyczne monitorowanie leczenia, a więc obowiązują badania kontrolne wykonywane nie rzadziej niż co dwa miesiące [45]. Bewacyzumab podawany jest *off-label* (poza wskazaniami) w okulistyce, jednak jest on bardzo szeroko stosowany w tym wskazaniu. Jeśli leczenie jest skuteczne, to jest kontynuowane. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Jednym z warunków jest to, że pacjent ma ustabilizowaną cukrzycę. Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implantacie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Ten lek podaje się raz na pół roku. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacie [58].

W przypadku braku lub ograniczonej skuteczności bewacyzumabu, który stosowany jest poza wskazaniami rejestracyjnymi - *off-label*, możliwe jest zastosowanie deksametazonu (Ozurdex®), afliberceptu (Eylea®) lub ranibizumabu (Lucentis®). Zestawienie danych dotyczących jednorazowej dawki oraz schematów dawkowania wg programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Zestawienie danych dotyczących jednorazowej dawki oraz schematów dawkowania wg programu lekowego [34]**

Substancja	Dawka jednorazowa	Schemat dawkowania
Aflibercept	2 mg	Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.
Bewacyzumab ( <i>off-label</i> )	1,25 mg	Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg (50 µl roztworu (0,05 ml)) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe. Leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące; w przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent.

Substancja	Dawka jednorazowa	Schemat dawkowania
Deksametazon	1. implant	Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX podawany doszklisktowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki.
Ranibizumab	0,5 mg	Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.

Pacjent pierwszorazowy rozpoczyna leczenie od iniekcji bewacyzumabu. W przypadku stwierdzenia braku skuteczności leczenia, lekarz prowadzący występuje do zespołu koordynującego o zmianę leczenia na aflibercept, ranibizumab lub deksametazon. Jeśli pacjent był leczony przed pojawieniem się programu, lekarz prowadzący może kontynuować leczenie dotychczasowym lekiem lub wnioskować o zmianę leczenia, jeśli jest ono mało skuteczne lub nieskuteczne [42, 45].

Pierwsza faza leczenia jest istotna, ponieważ by można było przejść do terapii lekiem stosowanym po niepowodzeniu terapii pierwszorazowej, trzeba będzie wdrożyć oprócz iniekcji profilaktykę stanu ogólnego pacjenta i oznaczyć poziom hemoglobiny glikowanej, który będzie warunkował zmianę leku. Został on ustalony na poziomie 9% i jest elementem, który niewątpliwie ma zmotywować pacjenta, aby w przypadku wysokiego poziomu hemoglobiny glikowanej, w ciągu sześciu miesięcy osiągnął jego obniżenie. Stosując leczenie cukrzycowego obrzęku plamki w ramach programu lekowego regulujemy wpływ tej choroby metabolicznej na narząd wzroku, a hemoglobina glikowana jest parametrem, który daje pogląd na systemową kontrolę cukrzycy. Kontrola metaboliczna to jest element, który wyróżnia program lekowy DME w Polsce. Kwalifikację do programu lekowego przeprowadza lekarz prowadzący. Kryteria włączenia są szerokie, co oznacza, że niezależnie od tego, czy pacjent ma dobrą ostrość wzroku czy słabą, jest szansa, aby został włączony do tego programu [45].

Zmiana leczenia na konkretne leki dostępne w programie, odbywa się przy udziale zespołu koordynującego. Program lekowy cukrzycowego obrzęku plamki to pierwszy etap leczenia cukrzycowych powikłań jeśli chodzi o okulistykę. Obecne metody leczenia są w 90% skuteczne w zapobieganiu utracie widzenia u pacjentów z retinopatią cukrzycową [45].

Rekomendowanym i zalecanym standardem w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka są iniekcje doszklisktowe preparatów anti-VEGF. Bewacyzumab, aflibercept i ranibizumab rekomendowane są we wszystkich odnalezionych dokumentach dotyczących leczenia DME [23]. Wytyczne AAO update z 2022 roku wspominają kolejną substancję w terapii DME – dwuswoiste przeciwciężko okulistyczne: faricimab-svoa.

### 2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTD 2022[23]

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych dot. wnioskowanej technologii przeprowadzono 19.04.2022 roku. Odnaleziono trzy polskie rekomendacje: PTO z 2017 roku, PTD z 2021 roku oraz z 2022 roku. Poniżej opisano szczegółowo najświeższe wytyczne – Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2022 roku [23].

#### Komentarz

Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 roku dotyczą postępowania u chorych na cukrzycę – leczenie retinopatii cukrzycowej. Regularna kontrola dna oczu i leczenie umożliwiają zapobieganie utracie wzroku z powodu retinopatii cukrzycowej do 98%. Opracowane strategie badań przesiewowych pozwalają

w sposób istotny nawet kilkakrotnie zmniejszyć ryzyko ślepoty oraz obniżyć koszty leczenia chorych z cukrzycowymi powikłaniami narządu wzroku [23].

## Metody leczenia

Do metod leczenia retinopatii cukrzycowej zalicza się:

1. 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.
2. W cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF: **afliberceptu**, **ranibizumabu** i **bewacyzumabu**, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa.
3. Terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste):
  - odpowiednio wcześniej wykonana terapia laserowa siatkówki hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej;
  - rodzaje fotokoagulacji laserowej siatkówki:
    - podprogowa (głównie mikropulsowa) - bez koagulacji tkankowej, stosowana w obrzęku plamki bez jej znacznego pogrubienia ostrości wzroku,
    - ogniskowa - zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka,
    - typu *grid* - w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne,
    - panfotokoagulacja - zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej.
4. Doszkliskowe lub okołogałkowe steroidy - triamcynolon, deksametazon lub octan fluocinolonu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt.
5. Witrektomia: - wskazania:
  - krwotoki do ciała szklistego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia,
  - trakcje szkliskowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku plamki,
  - zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami.
6. W przypadkach nieodwracalnych zaburzeń widzenia konieczne jest przeprowadzenie konsultacji/rehabilitacji dla osób źle widzących lub ociemniałych.
7. W łagodnej i umiarkowanej postaci retinopatii przebiegającej z obecnością wysięków twardych można stosować sulodeksyd w dawce 250 LSU 2 razy na dobę.

## Najważniejsze rekomendacje

- Optymalizacja kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego oraz lipemii zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej [A].
- Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną [A].
- Doszkliskowe iniekcje leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (anti-VEGF, ang. *anti-vascular endothelial growth factor*) u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie [A].
- Leczenie kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji nie jest przeciwwskazane u chorych z retinopatią i nie zwiększa ryzyka krwotoku dosiatkówkowego [A].
- Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy powinno być wykonane nie później niż po 5 latach u dorosłych z typem 1 cukrzycy i przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 [B].

### 2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu DME lub retinopatii cukrzycowej. Odnaleziono wytyczne EURETINA (*The European Society of Retina Specialists*) i ICO (*International Council of Ophthalmology*) z 2017 roku, IDF (*International Diabetes Federation*) z 2019 roku, szczególną uwagę zwrócono na najbardziej aktualne zalecenia z lat 2020 – 2022.

Tabela 5. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu DME

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
AAO 2020 [26] update 2022 [31]	<p>Iniekcje doszkliskowe leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (anty-VEGF) są skuteczne w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki z utratą wzroku. W obecnej chwili fotokoagulacja laserowa pozostaje preferowaną metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki bez zajęcia ośrodka, a fotokoagulacja siatkówki (ang. <i>pan-retinal photocoagulation</i>, PRP) jest podstawową metodą leczenia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>, PDR).</p> <p>Liczne, wysokiej jakości badania kliniczne wykazały, że terapia anty-VEGF preparatami: <b>afibercept</b>, <b>ranibizumab</b> i <b>bewacyzumab</b>, jest bardziej skuteczna w poprawie widzenia w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek (CI-DME) niż monoterapia laserem ogniskowym. Protokół T DRCR – badanie typu <i>head-to-head</i> porównujące bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept, wykazało skuteczność wszystkich trzech leków przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CI-DME.</p> <p>W badaniach YOSEMITE i RHINE wykazano, że pacjenci otrzymujący faricimab-svoa w leczeniu DME w dawkach co 8 tygodni wykazywali nie gorszy przyrost ostrości wzroku niż pacjenci otrzymujący aflibercept w dawkach co 8 tygodni. <b>Vabysmo (faricimab-svoa)</b> został zatwierdzony przez FDA 28 stycznia 2022 roku, jest to humanizowane, dwuswoiste przeciwciało monoklonalne do stosowania dożylnego (IVT), które działa poprzez podwójne hamowanie zarówno angiopoetyny-2 (ANG-2), jak i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A), w leczeniu pacjentów z DME.</p> <p><b>Komentarz:</b> w marcu 2022 roku wydano aktualizację rekomendacji AAO z 2020 roku</p>
UK 2020 [27]	<p>Terapia anty-VEGF jest leczeniem pierwszego rzutu, chyba że pacjent nie chce otrzymywać regularnych iniekcji doszkliskowych lub jest w ciąży.</p> <p>Niektóre oddziały w Wielkiej Brytanii mają zgodę na stosowanie bewacyzumabu w przypadkach, w których występuje CI-DME, ale nie są spełnione kryteria NICE lub SMC (na podstawie wyników protokołu T).</p> <p>Dostępne są trzy leki anty-VEGF <b>aflibercept</b>, <b>bewacyzumab</b> (niezarejestrowany; off-label) oraz <b>ranibizumab</b>.</p> <p>Zalecenie dotyczące leczenia anty-VEGF dla oczu spełniających kryteria NICE lub SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA &lt;69 liter, rozważ monoterapię anty-VEGF afliberceptem w dawce 2 mg lub ranibizumabem w dawce 0,5 mg jako pierwszy wybór, ponieważ nie ma różnicy w wynikach długoterminowych w przypadku obu leków.</li> <li>• VA ≥69 liter, można rozważyć monoterapię afliberceptem w dawce 2 mg lub ranibizumabem w dawce 0,5 mg.</li> </ul> <p>Sugeruje się rozważenie schematu leczenia zgodnego z protokołem T.</p>
UK 2021 CoVID-19 era [28]	<p>W Wielkiej Brytanii leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek (CI-DME) są iniekcje doszkliskowe preparatami anty-VEGF (maksymalnie 6 x w miesiącu) jeśli grubość siatkówki w centralnej części (CRT) wynosi ≥400 μm. Zazwyczaj są to leki Lucentis® (<b>ranibizumab</b>) lub Eylea® (<b>aflibercept</b>), chociaż w niektórych ośrodkach stosuje się również Avastin® (<b>bewacyzumab</b>).</p> <p>Ranibizumab [0,5 mg (0,05 mL)] – populacja dorosłych; terapia w ograniczonej populacji pacjentów z grubością siatkówki w centralnej części wynoszącą ≥400μm na początku terapii.</p> <p>Aflibercept [2,0 mg (0,05 mL)] – terapia w ograniczonej populacji pacjentów (dorośli) z grubością siatkówki w centralnej części wynoszącą ≥400μm na początku terapii.</p> <p>Bewacyzumab (1,25 mg) - w związku z brakiem rejestracji do podawania doszkliskowego wykorzystanie bewacyzumabu w okulistyce, w tym u chorych z cukrzycowym obrzękiem</p>

Organizacja, rok	Zalecenia postępowania klinicznego
	plamki (DME), odbywa się wyłącznie poza wskazaniami rejestracyjnymi ( <i>off label</i> ) za zgodą pacjenta i na odpowiedzialność lekarza.
WHO 2020 [29]	<p>Leczenie laserowe jest podstawowym sposobem leczenia retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej i może być również stosowane w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Preparaty <b>anty-VEGF</b> oraz steroidy podawane do oka mogą ograniczyć postęp choroby i zachować funkcje wzrokowe w cukrzycowym obrzęku plamki. Istnieje kilka preparatów anty-VEGF, m.in. bewacyzumab, który znajduje się na Liście Leków Podstawowych WHO.</p> <p>Witrektomia może przywrócić prawidłowe widzenie w oczach z krwotokiem do ciała szklistego i trakcyjnym odwarstwieniu siatkówki.</p>
ADA 2022 [30]	<p>Pierwszą linią leczenia w przypadku większości oczu z cukrzycowym obrzękiem plamki obejmującym centrum nerwu wzrokowego i upośledzeniem ostrości wzroku są iniekcje doszkliskowe leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF) [A; zalecenie 12.12].</p> <p>Obecnie stosuje się trzy leki anty-VEGF: bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept.</p> <p>W przypadku oczu, które mają dobre widzenie (20/25 lub lepsze) pomimo cukrzycowego obrzęku plamki, ściśle monitorowanie i rozpoczęcie leczenia anty-VEGF w przypadku pogorszenia widzenia zapewnia podobne 2-letnie wyniki leczenia w porównaniu z natychmiastowym rozpoczęciem leczenia anty-VEGF.</p> <p>W przypadku oczu, u których utrzymuje się cukrzycowy obrzęk plamki pomimo leczenia anty-VEGF, korzystne może być zastosowanie fotokoagulacji laserowej lub dożylniej terapii kortykosteroidami. Oba te sposoby leczenia są również rozsądnymi metodami pierwszego wyboru u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do preparatów anty-VEGF, np. ciąży.</p>

AAO - American Academy of Ophthalmology; UK - UK Consensus Working Group; WHO - World Health Organization; ADA - American Diabetes Association

Jako terapie dostępne w leczeniu pacjentów z DME wytyczne wymieniają fotokoagulację laserową i preparaty anty-VEGF, rzadziej witrektomię i doszkliskowe iniekcje kortykosteroidów.

Fotokoagulacja laserowa zalecana jest najczęściej w leczeniu pacjentów z klinicznie znamienym obrzękiem plamki (CSME) (AAO 2019, update 2022) lub w retinopatii proliferacyjnej (PDR) (ADA 2022), jednak wytyczne dopuszczają jej zastosowanie również u pacjentów z zajęciem centrum plamki (AAO 2019, update 2022; UK 2020; WHO 2020).

W szczególnych grupach pacjentów, tj. z rozsianym CSME lub trakcją szkliskowo-plamkową, którzy nie reagują na wcześniejsze zabiegi fotokoagulacji laserowej i/lub terapię anty-VEGF można zastosować witrektomię (AAO 2019, update 2022).

Kortykosteroidy, ze względu na profil działań niepożądanych, w tym progresję zaćmy i podwyższone IOP, zwykle są stosowane jako leki drugiego rzutu w DME, zwłaszcza u pacjentów z zaćmą (AAO 2019, update 2022). Dotychczas w żadnym dużym randomizowanym badaniu klinicznym nie oceniano stosowania dożylnych wstrzyknięć kortykosteroidów jako leczenia ratunkowego w przypadku oczu z DME utrzymującym się po terapii anty-VEGF [31]. Wg wytycznych UK z 2020 roku w sporadycznych przypadkach można rozważyć leczenie kortykosteroidami u dorosłych pacjentów z pseudofakią, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Wytyczne NICE (obowiązujące w Anglii, Walii i Irlandii Północnej) zalecają Acetonid fluocinolonu (Iluvien®) lub deksametazon (Ozurdex®), jako opcję leczenia przewlekłej DME, w sytuacji, gdy pacjenci z pseudofakią nie reagują w wystarczającym stopniu na dostępne terapie. Wytyczne SMC (obowiązujące wyłącznie w Szkocji) wymieniają implanty doszkliskowe deksametazonu i fluocinolonu jako zatwierdzone do stosowania w oczach pseudofakijnych, w których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię niekortykosteroidową (lub nie można ich zastosować).

U chorych z zajęciem centrum plamki większość wytycznych zaleca w pierwszej linii leczenia terapię opartą na doszkliskowych iniekcjach anty-VEGF. Wytyczne zalecają użycie jednego z trzech dostępnych preparatów – tj.: ranibizumabu, afliberceptu, bewacyzumabu. Najnowsze wytyczne AAO 2020 [26] wymieniają również czwarty anty-VEGF: faricimab-svoa, zatwierdzony przez FDA, dla którego dostępne są wyniki badań.

Zacytowane wytyczne kliniczne opublikowane zostały przed dniem zarejestrowania brolicizumabu w leczeniu DME przez EMA, w związku z czym wnioskowana technologia nie mogła zostać w nich uwzględniona.

### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

W dniu 7 października 2019 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek Beovu® w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration, AMD*) [10].

**13 lutego 2020 r.** lek został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem [5].

W dniu **24 lutego 2022 r.** Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię dotyczącą poszerzenia zakresu wskazań dla produktu leczniczego Beovu® o wskazanie do stosowania w zaburzeniach widzenia w cukrzycowym obrzęku płamki (DME) [6]. Z dniem **28 marca 2022 r.** lek w ww. wskazaniu został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [11].

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Beovu® (brolucizumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań (120 mg/ml), który wskazany jest (m.in.) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Zawarta substancja czynna – brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli* [5].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu®.

**Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab)**

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Beovu®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Brolucizumab
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml: 1 amp.-strzyk. 0,165 ml
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (Załącznik 9.1).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie brolucizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie <sup>3</sup>
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1235.0, Brolucizumab <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beovu®; <sup>2</sup> Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Beovu® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Beovu® [16]; <sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [41] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Beovu® [5]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Beovu®, 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,165 ml
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: S01LA06. Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne
Skład jakościowy i ilościowy	Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka zawiera 19,8 mg brolicizumabu w 0,165 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolicizumabu
Wygląd produktu leczniczego	Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego roztwór wodny.
Rodzaj i zawartość opakowania	Ampułko-strzykawka 0,165 ml jałowego roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z uszczelką tłoka wykonaną z gumy bromobutylowej i z nakładką na strzykawkę składającą się z białego, sztywnego zamknięcia chroniącego przed otwarciem z szarą zatyczką na końcówkę z gumy bromobutylowej, z łącznikiem typu Luer lock. Ampułko-strzykawka posiada tłok z purpurowym uchwytem na palce i jest umieszczona w szczelnie zamkniętym blisterze. Wielkość opakowania: 1 ampułko-strzykawka.
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	Ampułko-strzykawka Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w szczelnie zamkniętym blisterze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Przed użyciem nieotwarty blister może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.  Ampułko-strzykawka Ampułko-strzykawka zawiera więcej leku niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,165 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią dawki, znajdującą się na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 6 mg brolicizumabu). Roztwór należy ocenić wzrokowo po wyjęciu z lodówki i przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki lub zmętnienie, nie wolno używać ampułko-strzykawki i należy wdrożyć właściwe procedury w celu wymiany ampułko-strzykawki. Ampułko-strzykawka jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać, jeżeli opakowanie lub ampułko-strzykawka są uszkodzone lub jeśli upłynął termin ich ważności. Szczegółową instrukcję użycia zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1417/001
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020 r.*
Przedłużenie pozwolenia	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lutego 2020 r.



Informacje	Dane
Ostatnia aktualizacja na stronie EMA	Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 06.04.2022 r.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Terapia brolicizumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” [34]. Brak finansowania leku w populacji pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki.

\*28 marca 2022 r. (data wydania decyzji) lek został dopuszczony do obrotu na terenie UE w populacji pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (24.02.2022 r. zgoda CHMP na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o wnioskowane wskazanie)

### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa.

Nasilone przesyłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w galce ocznej i obrzękiem siatkówki. Brolucizumab wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF 110, VEGF 121 i VEGF 165), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolucizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń [5].

### 3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Beovu® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu [5]:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration*, AMD) (patrz punkt 5.1 ChPL),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME) (patrz punkt 5.1 ChPL).

### 3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

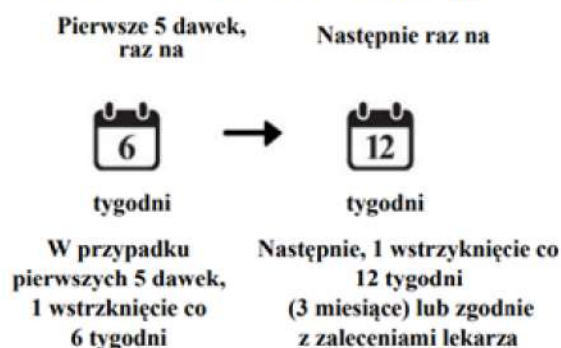
Produkt leczniczy Beovu® musi zostać podany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego [5].

*Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu*

#### DME

Zalecana dawka to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące).

Rysunek 9. Schemat dawkowania leku Beovu® w DME [5]



Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie produktu leczniczego Beovu.

#### Szczególne grupy pacjentów:

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2 ChPL).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie badano stosowania brolicuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności brolicuzumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

##### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Beovu® przeznaczony jest do podawania wyłącznie do ciała szklistego. Należy sprawdzić wzrokowo roztwór do wstrzykiwań przed podaniem (patrz punkt 6.6 ChPL).

Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie chirurgicznego odkażania rąk, użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu). W ramach środków ostrożności należy zapewnić dostęp do sprzętu umożliwiającego wykonanie w sposób jałowy paracentezy. Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z pacjentem, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowo środek bakterioobójczy o szerokim spektrum działania do odkażania skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej.

Igłą iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbką rogówki do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy powoli wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml; należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem zwiększenia ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia nerwu wzrokowego

lub wykonaniu tonometrii. W razie konieczności należy zapewnić dostępność jałowego sprzętu do wykonania paracentezy.

Po wstrzyknięciu do ciała szklanego należy pouczyć pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, nieostre widzenie) [5].

#### Ampułko-strzykawka

Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka. Dlatego, że objętość roztworu w ampułko-strzykawce (0,165 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml), część roztworu zawartego w ampułko-strzykawce należy usunąć przed podaniem. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego należy powoli naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z oznaczeniem dawki 0,05 ml (co odpowiada 50 µl, tj. dawce 6 mg brolicizumabu) [5].

### 3.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których są one podejrzewane.

Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki ocznej [5].

### 3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

**Zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki:** Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu®, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej, odwarstwienia siatkówki i przedarcia siatkówki. Podczas każdego podania produktu Beovu® należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań.

Należy poinformować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wyżej wymienione zdarzenia.

**Zapalenie śródgałkowe w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki:** Podczas stosowania produktu Beovu zgłaszano przypadki zapalenia śródgałkowego, w tym przypadki zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki. Większą liczbę przypadków zapalenia śródgałkowego obserwowano wśród pacjentów z obecnością przeciwciał powstałych podczas leczenia. Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono, że zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki są zdarzeniami o podłożu immunologicznym. Zapalenie śródgałkowe, w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki, może wystąpić po pierwszym wstrzyknięciu do ciała szklanego jak również w każdym momencie terapii. Zdarzenia te obserwowano częściej na początku leczenia.

Na podstawie badań klinicznych stwierdza się, że zdarzenia te były częstsze u kobiet leczonych produktem leczniczym Beovu® niż u mężczyzn (np. 5,3% kobiet w porównaniu z 3,2% mężczyzn w badaniach HAWK i HARRIER) oraz u pacjentów pochodzenia japońskiego.

U pacjentów, u których wystąpią takie zdarzenia, należy przerwać leczenie produktem Beovu® i niezwłocznie zastosować leczenie. Pacjenci leczeni produktem Beovu® z zapaleniem śródgałkowym i/lub niedrożnością naczyń siatkówki w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy poprzedzających pierwsze wstrzyknięcie brolicizumabu) powinni być ściśle monitorowani, ponieważ podlegają większemu ryzyku zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki.

Odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego Beovu® podczas leczenia podtrzymującego nie powinien być mniejszy niż 8 tygodni, biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów z nAMD otrzymujących produkt Beovu® co 4 tygodnie w dawkach podtrzymujących w ramach badania klinicznego zgłaszano większą częstość występowania zapalenia śródgałkowego (w tym zapalenia naczyń siatkówki) i niedrożności naczyń siatkówki niż u pacjentów otrzymujących produkt Beovu® co 8 lub 12 tygodni w dawkach podtrzymujących w ramach rejestracyjnych badań klinicznych III fazy.

**Wzrost ciśnienia śródgałkowego:** Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego po podaniu inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), w tym brolicizumabu. Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niekontrolowaną jaskrą (nie wstrzykiwać produktu Beovu®, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi  $\geq 30$  mmHg). Musi być monitorowane zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie nerwu wzrokowego, oraz wdrożone odpowiednie postępowanie dotyczące ciśnienia śródgałkowego i ukrwienia nerwu wzrokowego.

**Leczenie obojga oczu:** Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolicizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu.

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

**Jednoczesne stosowanie innych produktów anti-VEGF:** Dane na temat jednoczesnego stosowania produktu Beovu® z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF w tym samym oku nie są dostępne. Brolicizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anti-VEGF (o działaniu układowym lub miejscowym po podaniu do oka) [5].

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

- pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o  $\geq 30$  liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- przerwanie ciągłości siatkówki;
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi  $\geq 50\%$  całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg lub 28 dni po zabiegu.

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

**Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce:** Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

**Działania ogólnoustrojowe po podaniu do ciała szklistego:** Po podaniu inhibitorów VEGF do ciała szklistego zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym krwotoków niedotyczących oczu i tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. Dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z AMD i DME, u których w wywiadzie wystąpił udar, przemijający napad niedokrwienności lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

**Zawartość sodu:** Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**Populacje, dla których dane są ograniczone:** Doświadczenie z leczeniem produktem Beovu® pacjentów z cukrzycą i poziomem HbA1c powyżej 10% lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową jest ograniczone. Brak jest także doświadczenia z leczeniem produktem Beovu® pacjentów z cukrzycą i niekontrolowanym nadciśnieniem. Podczas leczenia tych pacjentów lekarz powinien uwzględnić brak tych informacji [5].

### 3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji [5].

## 3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Beovu®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Beovu® (brolicizumab), we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki (ang. *diabetic macular edema, DME*). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.06.2022 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [35],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [4],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [32],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [39],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [3],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [13],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [15] oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [12],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [38],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [36].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla brolicizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla Beovu® w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Polska	-	Nie zidentyfikowano
NICE	Wielka Brytania /listopad 2022 [33]	Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki	Nie zidentyfikowano: przewidywana publikacja – 16 listopada 2022 r.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
SMC	Szkocja	-	Nie zidentyfikowano
AWMSG	Walia	-	Nie zidentyfikowano
HAS	Francja	-	Nie zidentyfikowano
IQWiG	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano
G-BA	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano: data podjęcia decyzji – październik 2022 r.
PBAC	Australia	-	Nie zidentyfikowano
PTAC/ PHARMAC	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano
CADTH	Kanada	-	Nie zidentyfikowano

## 4. KOMPARATOR

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [41, 37] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [41, 37].

Brolucizumab (oceniana interwencja) jest lekiem anty-VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*), który wiążąc się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF 110, VEGF 121 i VEGF 165), zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolucizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń [5].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla brolucizumabu wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamienym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określoną według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c  $\leq 9\%$  po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120). Definicja wskazania została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie brolucizumabem cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” (Załącznik 9.1).

Wnioskowane wskazanie jest zatem zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Beovu® [5].

Obecnie terapia brolucizumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób powyżej 45 roku życia w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” [34].

#### **Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych**

Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2022 [23]) w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anty-VEGF: *afliberceptu*, *ranibizumabu* i *bewacyzumabu*, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa.

#### **Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce**

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [41, 37].

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. [34], we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki (DME) refundowane są w ramach Programu Lekowego B.120. „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” następujące substancje czynne: aflibercept (Eylea®), bewacyzumab (6 produktów), deksametazon w implancie (Ozurdex®) oraz ranibizumab (Lucentis®).

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki – płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa [42] udziały w rynku leków stosowanych w ramach programu B.120 będą kształtowały się następująco: bewacyzumab 40-50%; aflibercept 35-40%; ranibizumab 10-15%; deksametazon 5-10%.

U pacjenta z DME rozpoczynającego terapię w ramach programu lekowego B.120 zaczyna się leczenie od podania pięciu iniekcji dogąłkowych bewacyzumabem. Jeśli leczenie jest skuteczne, to terapia jest kontynuowana. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implancie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implancie [58, 42].

Fotokoagulacja laserowa może być rozliczana w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): grupa Z48 [42].

#### Udziały w rynku



Biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolucizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. wprowadzenie refundacji brolucizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia **afliberceptem** i **ranibizumabem**. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przyjęto, że udziały brolucizumabu będą stanowiły 10% w pierwszym oraz 12,5% w drugim roku refundacji, natomiast udziały afliberceptu i ranibizumabu zostaną odpowiednio pomniejszone. Udziały w rynku pozostałych terapii stosowanych w programie B.120 (bewacyzumab, deksametazon) pozostaną na takim samym poziomie [14].

#### Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

W tabeli poniżej przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatora/ów dla brolucizumabu w analizowanym wskazaniu. Rozpatrywanymi technologiami alternatywnymi były refundowane w Polsce terapie stosowane w leczeniu DME w ramach programu lekowego B.120 tj. leki z grupy anty-VEGF, kortykosteroidy oraz laseroterapia.

Rozważane technologie	Interwencje	Rekomendacje kliniczne	PL B.120	Uzasadnienie	Adekwatny komparator
Anty-VEGF (leki pierwszego rzutu)	Aflibercept	✓	✓	W programie lekowym B.120 leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab) stosowane są jako terapia drugiej linii po nieskuteczności bewacyzumabu	Tak
	Ranibizumab	✓	✓		Tak
	Bewacyzumab	✓	✓	Zgodnie z PL B.120 bewacyzumab jest stosowany jako pierwszy lek z grupy dostępnych anty-VEGF w programie, a pozostałe są stosowane dopiero po jego nieskuteczności	Nie
	Faricimab-svoa	✓	✗	Zatwierdzony przez FDA; niedostępny i nierefundowany w UE	Nie
Kortykosteroidy (leki drugiego rzutu)	Deksametazon (w implancie)	✓	✓	Stosowany u pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogą otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF; jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to	Nie



Rozważane technologie	Interwencje	Rekomendacje kliniczne	PL B.120	Uzasadnienie	Adekwatny komparator
				w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacji [59]	
Laseroterapia	Lasoterapia (uzupełnienie)			Leczenie laserem jest preferowane w sytuacji, gdy iniekcje dożklistkowe anti-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja lub jako uzupełnienie terapii anti-VEGF [23]	Nie

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii eksperta wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji (populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c  $\leq 9\%$ ) są leki oryginalne z grupy anti-VEGF: aflibercept oraz ranibizumab. Ponadto, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki zarówno aflibercept, jak również ranibizumab stanowią opcje terapeutyczne posiadające najwyższe udziały w rynku jeśli chodzi o drugą linię leczenia pacjentów z DME [42].

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu B.120 u pacjenta z DME leczenie zaczyna się od podania pięciu iniekcji dogałkowych bewacyzumabem. Jeśli leczenie jest nieskuteczne to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne. U chorych, u których nie może podać w drugiej linii leku anti-VEGF można zastosować steroid (deksametazon) w implantacji. Jeśli leczenie anti-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacji. Biorąc pod uwagę powyższe bewacyzumab oraz deksametazon nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji. W przypadku laseroterapii leczenie to może stanowić uzupełnienie terapii anti-VEGF lub jest stosowane w przypadku, gdy iniekcje dożklistkowe anti-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja.

Powyższy wybór afliberceptu oraz ranibizumabu jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [41, 37], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

## 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki przedstawiono w rozdziale 9.2, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. [34].

### 4.2.1. Charakterystyka komparatorów

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę wybranych komparatorów: afliberceptu (Eylea®) i ranibizumabu (Lucentis®).

Tabela 9. Charakterystyka technologii alternatywnej: aflibercept (Eylea®) [7]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Aflibercept
Postać farmaceutyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (1 ampułkostrzykawka)</li> </ul>

Informacje	Dane
	<p>zawiera 3,6 mg afliberceptu w 0,09 ml roztworu (40 mg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny</li> </ul>
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: S01LA05; Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
Mechanizm działania	<p>Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. <i>Placental Growth Factor</i>, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonna. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonna. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.</p> <p>Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt Eylea® jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. <i>Age-related Macular Degeneration</i>, AMD);</li> <li>zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO, ang. <i>Branch Retinal Vein Occlusion</i> lub żyły środkowej CRVO, ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i>);</li> <li>zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME, ang. <i>Diabetic Macular Oedema</i>);</li> <li>zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (ang. <i>Choroidal Neovascularisation</i>, CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności).</li> </ul>
Zalecane dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Eylea® wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.</p> <p>Leczenie produktem Eylea® rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.</p> <p>Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea®, w oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć, na przykład stosując schemat dawkowania „<i>treat-and-extend</i>”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.</p> <p>Dlatego harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.</p> <p>Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea® należy odstawić.</p> <p>Nie badano odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami krótszych niż 4 tygodnie.</p>
Sposób podawania	<p>Produkt Eylea® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.</p> <p>Produkt Eylea® musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi.</p> <p>Każdą ampułkostrzykawkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Pobieranie wielu dawek z ampułkostrzykawkki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.</p> <p>Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań). Ekstrahowalna objętość</p>

Informacje	Dane
	strzykawki to ilość, która może zostać podana ze strzykawki, ale nie należy jej podawać w całości. Dla produktu Eylea® w ampułkostrzykawce, ekstrahowalna objętość wynosi co najmniej 0,09 ml. Nadmiar objętości musi zostać usunięty przed iniekcją zalecanej dawki.
<b>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</b>	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. <i>photodynamic therapy</i> , PDT) z użyciem werteporfiny i produktu Eylea®, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>▪ Czynne lub podejrzanym zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy;</li> <li>▪ Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.</li> </ul>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg.</p> <p>Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszkliskowych produktu Eylea® i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklстого, odłączenie ciała szklстого oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea®) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), krwotok siatkówkowy (11%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia śródgałkowego (8%), odłączenie ciała szklстого (7%) i męty w ciele szklстым (7%).</p> <p>W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem Eylea®.</p> <p>Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. <i>Arterial Thromboembolic Events</i>, ATEs) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszkliskowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu i zawału serca.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Eylea®, z udziałem pacjentów z AMD, DME, RVO oraz CNV wtórną do krótkowzroczności obserwowano niską częstotliwość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu afliberceptem a grupami kontrolnymi.</p> <p>Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu Eylea®.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bayer AG ; 51368 Leverkusen ; Niemcy
<b>Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/12/797/001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia</b>	22 listopada 2012 r.* / 13 lipca 2017
<b>Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA</b>	22 marca 2022 r.
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	Refundowany w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego „B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” oraz w ramach programu lekowego „B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” [34].

\*06 sierpnia 2014 r. Komisja Europejska wydała zgodę na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych leku m.in. o leczenie dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej

Tabela 10. Charakterystyka technologii alternatywnej: ranibizumab (Lucentis®) [8]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Ranibizumab
Postać farmaceutyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Roztwór do wstrzykiwań</li> <li>Roztwór jest przejrzysty, bezbarwny do barwy białej (1 fiołka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu (10 mg/ml))</li> </ul>
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: S01LA04; Leki ophthalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne
Mechanizm działania	Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF112 i VEGF165) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych i retinopatii u przedwcześnie urodzonych dzieci.
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Lucentis® jest wskazany do stosowania u dorosłych w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. <i>age-related macular degeneration</i>);</li> <li>leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. <i>diabetic macular oedema</i>);</li> <li>leczeniu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (PDR, ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>);</li> <li>leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. <i>retinal vein occlusion</i>) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. <i>central RVO</i>) lub jej gałęzi (BRVO, ang. <i>branch RVO</i>);</li> <li>leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. <i>choroidal neovascularisation</i>).</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Lucentis® jest wskazany do stosowania u wcześniaków w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu retinopatii wcześniaków (ang. <i>retinopathy of prematurity</i>, ROP) w strefie I (stadium 1+, 2+, 3 lub 3+), w strefie II (stadium 3+) lub agresywnej tylnej postaci ROP (ang. <i>aggressive posterior ROP</i>, AP-ROP).</li> </ul>
Zalecane dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dorośli:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis® u dorosłych wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie. Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów DME początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.</p> <p>Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalone przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.</p> <p>Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem leczniczym Lucentis® powinno być przerwane.</p> <p>Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badanie kliniczne, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).</p> <p>U pacjentów leczonych według schematu „<i>treat-and-extend</i>” („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia.</p>

Informacje	Dane
	U pacjentów z DME odstępy te mogą być jednorazowo wydłużane maksymalnie o jeden miesiąc. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skrócić.
Sposób podawania	Produkt Lucentis® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego. Produkt Lucentis® musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego. Objętość roztworu w fiolce (0,23 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml dla pacjentów dorosłych), dlatego część roztworu zawartego w fiolce należy usunąć przed użyciem.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Łączne stosowanie fotokoagulacji laserowej i produktu leczniczego Lucentis® w DME i BRVO, patrz punkty 4.2 i 5.1. W badaniach klinicznych oceniających leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych DME, wynik leczenia w zakresie ostrości widzenia lub grubości centralnej części siatkówki (CSFT) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis® nie zmieniał się pod wpływem jednoczesnego podawania tiazolidinedionów. Produkt leczniczy Lucentis® może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nadwrażliwość na ranibizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>▪ Czynne lub podejrzanym zakażenie oka lub jego okolic;</li> <li>▪ Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki.</li> </ul>
Działania niepożądane	Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis® związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis® są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi niedotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów. Rzadziej zgłaszane, ale cięższe zdarzenia niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z DME z zastosowaniem produktu leczniczego Lucentis® obserwowano małą częstość występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu ranibizumabem a grupami kontrolnymi.
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/374/002, EU/1/06/374/004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	22 stycznia 2007 r.* / 11 listopada 2016
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	24 marca 2022 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego „B.70 Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” oraz w ramach programu lekowego „B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” [34].

\*06 stycznia 2011 r. Komisja Europejska wydała zgodę na rozszerzenie wskazań rejestracyjnych leku m.in. o leczenie dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej brolucizumabu podawanego do ciała szklistego, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, opinii eksperta medycznego z dziedziny okulistyki [14] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej**

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ostrość wzroku:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej;</li> <li>- Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o <math>\geq 5</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 15</math> liter;</li> <li>- Odsetek z pogorszeniem BCVA o <math>\geq 15</math> liter;</li> </ul> </li> <li>▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co <math>\geq 12</math> tygodni (q12w);</li> <li>▪ Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 8 tygodni (q8w);</li> <li>▪ Średnia liczba dawek leku;</li> <li>▪ Parametry anatomiczne oka:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki;</li> <li>- Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu IRF/SRF w obrębie siatkówki;</li> <li>- Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych;</li> <li>- Prawidłowa grubości centralnej części siatkówki: CSFT &lt; 280 <math>\mu\text{m}</math>;</li> </ul> </li> <li>▪ Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej;</li> <li>- Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej;</li> </ul> </li> <li>▪ Jakość życia pacjentów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem);</li> <li>▪ Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;</li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul>

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW (TYP BADANIA)

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Beovu<sup>®</sup>,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC itp.,
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa,
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.



## 7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Beovu® (brolicuzumab) z afliberceptem oraz ranibizumabem w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki (DME) u dorosłych, po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicuzumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 9.1).

Leczenie schematem BRO w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale eksperta klinicznego, podczas *Advisory Board*.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2022*).

### 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii brolicuzumabem: produkt leczniczy Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml: 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki (DME) u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicuzumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Beovu® względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – afliberceptu i ranibizumabu, wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach

zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

### 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab) w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Beovu® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Beovu® w populacji dorosłych pacjentów z DME.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Beovu® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brolicizumabu w analizowanym wskazaniu.

## 8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem†. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt leczniczy Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml); brolicizumab (BRO) w dawce 6 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania zgodny z ChPL [5] oraz zapisami proponowanego programu lekowego.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator/y	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aflibercept (AFL) w dawce 2 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Eylea® (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [7] oraz zapisami programu lekowego B.120 [34];</li> <li>Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciu do ciała szklistego; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Lucentis® (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [8] oraz zapisami programu lekowego B.120 [34].</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><b>Punkty końcowe analizy klinicznej:</b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostrość wzroku:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetek pacjentów z poprawą BCVA o ≥5, ≥10, ≥15 liter;</li> <li>Odsetek z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter;</li> </ul> </li> <li>Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co ≥12 tygodni (q12w);</li> <li>Odsetek pacjentów leczonych BRO w schemacie co 8 tygodni (q8w);</li> <li>Średnia liczba dawek leku;</li> <li>Parametry anatomiczne oka:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Status obecności płynu śródsiatkówkowego (IRF) oraz podsiatkówkowego (SRF) w obrębie siatkówki;</li> <li>Czas do wystąpienia pierwszej nieobecności płynu IRF/SRF w obrębie siatkówki;</li> <li>Zmiana grubości centralnej części siatkówki (CSFT) względem wartości wyjściowych;</li> <li>Prawidłowa grubość centralnej części siatkówki (CSFT &lt; 280 μm);</li> </ul> </li> <li>Oceny progresji retinopatii cukrzycowej wg skali DRSS:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetki pacjentów z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetki pacjentów z co najmniej 3-stopniową poprawą DRSS względem wartości wyjściowej;</li> </ul> </li> <li>Jakość życia pacjentów.</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Utraty pacjentów z badania/ leczenia;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem);</li> <li>Poszczególne okulistyczne oraz nieokulistyczne zdarzenia niepożądane;</li> <li>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p><b>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koszt inkrementalny [PLN] i/lub inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność (ICUR).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;</li> <li>Koszt inkrementalny.</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).</p> <p>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Status publikacji</b>	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej <sup>†</sup> , w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

<sup>†</sup>W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania brolicizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączano doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana; \*Dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania;

<sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Opis proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono opis proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki brolicizumabem</p> <p>Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.</p> <p>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 Chorób Siatkówki (powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w SMPT i udokumentowaniu otrzymania co najmniej 5 iniekcji anti-VEGF w poprzednim etapie leczenia.</p> <p>Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anti-VEGF będzie zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w przypadku pacjentów pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w systemie SMPT do decyzji Zespołu Koordynacyjnego.</p>	<p>1. Dawkowanie brolicizumabu</p> <p>1) Zalecana dawka brolicizumabu wynosi 6 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie dożylne;</p> <p>2) Leczenie brolicizumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 6 tygodni w pięciu kolejnych dawkach, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni (3 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu);</p> <p>3) Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej 2 miesiące od serii 5 dawek nasycających leku;</p> <p>4) Lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami (wydłużać lub skrócić minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych;</p>	<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 Chorób Siatkówki;</p> <p>5) W przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu pacjenta z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację pacjenta opierać należy na pkt. 1, 2</p>

<p>W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia.</p> <p>W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując pacjenta jako pierwszorazowego lub w kontynuacji leczenia bewacyzumabem.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p>	<p>5) po pierwszych 12 miesiącach leczenia badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni);</p> <p>6) W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie DME iniekcjami dożylnymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p>	<p>i3. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu;</p> <p>6) Konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych powikłań cukrzycy.</p>
<p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Obecność rozlanego, klinicznie zmiennego obrzęku siatkówki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);</p> <p>2) Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);</p> <p>4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji dożylnych;</p> <p>5) Stężenie HbA1c ≤ 9% w przypadku kontynuacji leczenia brolicizumabem;</p> <p>6) Brak dominującej błony przedsiatkówkowej;</p> <p>7) Brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;</p> <p>8) Brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;</p> <p>9) Brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;</p> <p>10) Brak neowaskularyzacji tętnic;</p> <p>11) Brak jaskry neowaskularnej;</p> <p>12) Uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;</p> <p>13) Brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;</p> <p>14) Brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w płamce nerokujących poprawy po leczeniu anti-VEGF takich jak:</p>	<p><b>2. Wstrzymanie podawania leku</b></p> <p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <p>1) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia);</p> <p>2) rozzerwanie siatkówki;</p> <p>3) krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi ≥ 50% całkowitej powierzchni zmiany;</p> <p>4) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacji decyduje lekarz prowadzący);</p> <p>5) brak aktywności choroby.</p> <p>O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></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><b>3. Zmiana leku podczas leczenia</b></p>	<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami</p>	<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami</p>

<p>a) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),</p> <p>b) DRIL w obszarze podoiłkowym,</p> <p>c) makulopatia niedokrwienna.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach JGP B84 lub w programie leczenia cukrzycowego obrzęku siatkówki, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja) lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielenie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.4, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 4 miesiące w przypadku brolicizumabu oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku siatkówki iniekcjami doszkliskowymi brolicizumabu:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w JGP B84 lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielenie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p> <p><b>1.3. Określenie czasu leczenia w programie lub zmiana leczenia</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.4 i 1.5.</p> <p>Po 1 miesiącu i nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych co 6 tygodni dawek początkowych odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię.</p>	<p>Zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki.</p>	<p>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>3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom.</p>
--	--	---

<p>Lekarz prowadzący zgłasza w rejestrze SMPT pacjenta do oceny skuteczności przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki lub wyłącza pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p> <p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p> <p>Na podstawie oceny skuteczności Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki podejmuje decyzję w rejestrze SMPT o kontynuacji leczenia bez zmiany leku, kontynuacji ze zmianą leku w programie lub wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS),</li> <li>b) zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o <math>\geq 20\%</math> w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT),</li> <li>c) zmniejszenie grubości siatkówki do wartości <math>\leq 300 \mu\text{m}</math> w badaniu OCT.</li> </ul> <p>Kryteria odpowiedzi muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się do momentu oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki od zaprzestania podawania serii iniekcji początkowych leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki oceni zasadność (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) dalszego leczenia pacjenta w programie lekowym.</p> <p>Pacjenta do oceny przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki zgłasza lekarz prowadzący.</p> <p>W przypadku braku zgłoszenia pacjenta do oceny Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki pacjent zostanie wyłączony z programu.</p>	
---	--



<p>Ponownego włączenia do leczenia dokonuje lekarz na podstawie kryteriów włączenia.</p> <p><b>1.4. Kryteria przerwania terapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Czynne zakażenie oka lub jego okolic;</li> <li>2) Zapalenie wnętrza gałki ocznej;</li> <li>3) Okres ciąży i karmienia piersią;</li> <li>4) Przedarciowe odwarstwienie siatkówki;</li> <li>5) Wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie;</li> <li>6) Wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) dominująca błona przedsiatkówkowa,</li> <li>b) obecność aktywnych włókno-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki,</li> <li>c) odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,</li> <li>d) krwotok do ciała szklanego wymagający operacji,</li> <li>e) neowaskularyzacja tęczówki,</li> <li>f) jaskra neowaskularna,</li> <li>g) zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie.</li> </ol> </li> </ol> <p>W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1-6 lekarz prowadzący może (nie później niż 4 miesiące od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta z powrotem do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).</p> <p>Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 4 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia zostaje wyłączony z programu.</p> <p><b>1.5. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nadwrażliwość na brolicizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ol>	
---	--

<p>2) Brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);</p> <p>3) Wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;</p> <p>4) Progresa choroby definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu &lt; 0,2 określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub</li><li>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</li><li>c) rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki) lub</li><li>d) rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym lub</li><li>e) wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.</li></ul>	
--	--

## 9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. [34]. Od lipca 2021 roku dostępny jest jeden program lekowy dla pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), B.120. Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, który został zaktualizowany we wrześniu 2021 r. W ramach programu B.120 refundowane są następujące substancje: aflibercept, bewacyzumab, ranibizumab oraz deksametazon w postaci implantu.

Tabela 13. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [34]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	1133.0, Aflibercept	2808,00	2948,40	2948,40	<1>B.70.; <2>B.120.	bezpłatny	0
	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030		496,80	521,64	521,64	<4>B.120.	bezpłatny	0
Bewacyzumab	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486		1171,80	1230,39	521,64	<5>B.120.	bezpłatny	0
	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Lekii p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	541,46	568,53	521,64	<4>B.120.	bezpłatny	0
	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332		456,30	479,12	479,12	<4>B.120.	bezpłatny	0
	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359		545,40	572,67	521,64	<3>B.120.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Abemvy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05901797710972		475,20	498,96	498,96	<4>B.120.	bezpłatny	0
Dexamethasonum	Ozurdex, implant doszkliskowy, 700 µg	1 implant doszkliskowy z aplikatorem	05909990796663	1161.1, Deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego	4201,20	4411,26	4411,26	B.120.	bezpłatny	0
Ranibizumab	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 0,23 ml	05909990000005	1134.0, Ranibizumab	3133,41	3290,08	3290,08	<1>B.70.; <2>B.120.	bezpłatny	0

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
2. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 15.06.2022]
3. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [dostęp: 15.06.2022]
4. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/> [dostęp: 15.06.2022]
5. Charakterystyka Produktu leczniczego Beovu®, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf); ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 06.04.2022 r. [dostęp: 15.06.2022]
6. Informacja dotycząca stanowiska Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z dnia 24 lutego 2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-beovu-ii-10\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-beovu-ii-10_en.pdf) [dostęp: 31.05.2022]
7. Charakterystyka Produktu leczniczego Eylea®; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea/>; [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
8. Charakterystyka Produktu leczniczego Lucentis®; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis/>; [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
9. EMA, Charakterystyka Produktu leczniczego Avastin®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
10. FDA, Beovu®, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
11. Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Beovu®, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1417.htm> [dostęp: 15.06.2022]
12. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), <https://www.g-ba.de/> [dostęp: 15.06.2022]
13. HAS (Haute Autorité de Santé), <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 15.06.2022]
14. [REDACTED]
15. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [dostęp: 15.06.2022]
16. [REDACTED]
17. PTO, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki, 2017, <https://pto.com.pl/wytyczne?page=3> [dostęp: 15.06.2022]
18. Varma R., et al., Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States, „JAMA Ophthalmol”, 2014 Nov;132(11): 1334–40
19. National Eye Institute 2019. Macular Edema, <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/macular-edema> [dostęp: 15.06.2022]
20. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema, 2021, FUSE MLR ID: 119478], <https://akhpublish.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=2522&language=English&hub=diabetes> [dostęp: 15.06.2022]
21. ETDRS 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol, 103, 1796-806
22. Wong, T. Y., et al., 2018. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. Ophthalmology, 125, 1608-1622
23. PTD, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Current Topics in Diabetes 2022, 2 (1): 1-134
24. Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich. Schemat graficzny leczenia w Polsce DME prezentowany podczas webinarium przez prof. Annę Matysik, <https://scop.org.pl/schemat-graficzny-leczenia-w-pl-dme/> [dostęp: 15.06.2022]

25. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-412022dsoz,7508.html>
26. AAO, Flaxel CJ, et al., Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025, [https://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(19\)32092-5/fulltext](https://www.aajournal.org/article/S0161-6420(19)32092-5/fulltext) [dostęp: 15.06.2022]
27. UK, Amoaku WM, et al., Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020 Jun;34 (Suppl 1): 1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6 : <https://www.nature.com/articles/s41433-020-0961-6> [dostęp: 15.06.2022]
28. UK COVID-19 era, Amoaku WM, et al., Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6. <https://www.nature.com/articles/s41433-020-0961-6> [dostęp: 15.06.2022]
29. WHO, World Health Organization, Regional Office for Europe. (2020). Diabetic retinopathy screening: a short guide: increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. World Health Organization. Regional Office for Europe.: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336660> License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [dostęp: 15.06.2022]
30. ADA, American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2022, THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION, 2022; 44 ( Suppl 1): 270., <https://professional.diabetes.org/content-page/practice-guidelines-resources> [dostęp: 15.06.2022]
31. AAO, an update Diabetic Retinopathy PPP, <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp> [dostęp: 15.06.2022]
32. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), <http://www.nice.org.uk/> [dostęp: 15.06.2022]
33. NICE Beovu®, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10794> [dostęp: 15.06.2022]
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 15.06.2022]
35. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [dostęp: 15.06.2022]
36. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: 15.06.2022]
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 15.06.2022]
38. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/> [dostęp: 15.06.2022]
39. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp: 15.06.2022]
40. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 8 lipca 2020 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2020, poz. 48 [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/48/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/48/akt.pdf); <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 15.06.2022]
41. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) z późniejszymi zmianami
42. AOTMiT, 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, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/055/RPT/55\\_OT\\_4221\\_41\\_2021\\_Bewacyzumab\\_DME\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/055/RPT/55_OT_4221_41_2021_Bewacyzumab_DME_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
43. Przegląd okulistyczny, Wytyczne dotyczące retinopatii cukrzycowej. Część II, [https://przegladokulistyczny.pl/wytyczne\\_dotycze\\_retinopatii\\_cukrzycowej\\_cz\\_2a](https://przegladokulistyczny.pl/wytyczne_dotycze_retinopatii_cukrzycowej_cz_2a) [dostęp: 15.06.2022]
44. Kamińska A., Cukrzycowy obrzęk plamki (DME). Stary problem – nowa metoda leczenia, Przegląd okulistyczny, [https://www.przegladokulistyczny.pl/cukrzycowy\\_obrzek\\_plamki3](https://www.przegladokulistyczny.pl/cukrzycowy_obrzek_plamki3) [dostęp: 15.06.2022]

45. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, Jak leczyć cukrzycowy obrzęk plamki?, 17.12.2021, <https://diabetyk.org.pl/jak-leczyc-cukrzycowy-obrzek-plamki/> [dostęp: 15.06.2022]
46. Wytyczne PTO, Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki, 2014, <http://pto.com.pl/uploads/guidelines/8/files/Wytyczne-PTO-DME-2014.pdf> [dostęp: 15.06.2022]
47. Bernardes R, et al., Diabetic Macular Edema Optical Coherence Tomography Berlin, Heidelberg 2012
48. Mathew C, et al., Updates in the management of diabetic macular edema. J Diabetes Res 2015:794036
49. Niżankowska MH., Okulistyka, Podstawy kliniczne. 2007
50. Pogrzebielski A., Badanie ostrości wzroku do dali, [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68633,badanie-ostrosci-wzroku-do-dali](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68633,badanie-ostrosci-wzroku-do-dali) [dostęp: 26.04.2022]
51. Kaiser PK, Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis), Trans Am Ophthalmol Soc 2009, 107:311–324
52. Tabela przeliczeniowa wartości ostrości wzroku, <https://www.mp.pl/okulistyka/praktyka/kalkulatory/105200,tabela-przeliczeniowa-wartosci-ostrosci-wzroku> [dostęp: 26.04.2022]
53. Pogrzebielski A., Badanie kąta przesączania (gonioskopia), [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68649,badanie-kata-przesaczania-gonioskopia](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68649,badanie-kata-przesaczania-gonioskopia) [dostęp: 15.06.2022]
54. Pogrzebielski A., Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (tonometria), [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68650,badanie-cisnienia-wewnatrzgalkowego-tonometria](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68650,badanie-cisnienia-wewnatrzgalkowego-tonometria) [dostęp: 15.06.2022]
55. Pogrzebielski A., Badanie w lampie szczelinowej (biomikroskopia), [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68605,badanie-w-lampie-szczelinowej-biomikroskopia](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68605,badanie-w-lampie-szczelinowej-biomikroskopia) [dostęp: 15.06.2022]
56. Mariak Z., i in., Podstawowe badania funkcji nerwu wzrokowego, [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/82733,podstawowe-badania-funkcji-nerwu-wzrokowego](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/82733,podstawowe-badania-funkcji-nerwu-wzrokowego) [dostęp: 15.06.2022]
57. Shah G.K., et al., ASRS Global trends in retina, 2017, <https://www.asrs.org/content/documents/2017-asrs-global-trends-in-retina-survey-results.pdf> [dostęp: 15.06.2022]
58. Rękas M., Program, który ratuje wzrok, Do Rzeczy, TYGODNIK LISICKIEGO, 13–19 XII 2021, 50/ 2021
59. Gawęcki M., Dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) jako biomarker skuteczności leczenia cukrzycowego obrzęku plamki, Medycyna Praktyczna Okulistyka, <https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/169367,dril-jako-biomarker-skuteczności-leczenia-dme> [dostęp: 15.06.2022]
60. WHO, Blindness and vision impairment, 14 October 2021, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> [dostęp: 15.06.2022]
61. Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji, Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Warszawa 2016, [https://spartanska.pl/wp-content/uploads/raport\\_choroby\\_oczu.pdf](https://spartanska.pl/wp-content/uploads/raport_choroby_oczu.pdf) [dostęp: 15.06.2022]
62. Stankiewicz A. i in., Zatrzymać epidemię ślepoty. Medyczny, społeczny i ekonomiczny obraz schorzeń siatkówki oka, AMD Stowarzyszenie Zwyródnienia Plamki Związanego Z Wiekami, Polski Związek Niewidomych, Retina AMD Polska, Warszawa 2012
63. Barbeau M., et al., PSS12 C-Reality (Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study): Three-Month Findings, Value in Health, Vol. 14, Issue 7 , Page A504, November 2011.
64. Hariprasad S.M., et al., Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema, Br J Ophthalmol 2008;92:89–92.
65. Klein R., et al., The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus, Arch Ophthalmol 2001, 119: 733-740.
66. Peters C.M., et al., The Impact of Diabetic Macular Edema on the Daily Lives of Diabetic Adults-A Qualitative Study, 2012.
67. Falkowski M., i in., Cukrzycowy obrzęk plamki – terażniejszość i przyszłość leczenia farmakologicznego, <http://www.magazynokulisty.pl/artykul/460/Cukrzycowy-%E2%80%86obrz%C4%99k-%E2%80%86plamki-%E2%80%86%E2%80%93-%E2%80%86tera%C5%BAniejszo%C5%9B%C4%87-i-%E2%80%86przysz%C5%82o%C5%9B%C4%87%E2%80%86-leczenia%E2%80%86-farmakologicznego> [dostęp: 15.06.2022].
68. Materiały od zleceniodawcy: Brolicizumab\_DME\_GVD\_Version 1.0\_19-Oct-21\_final [data on file].

69. Mitchell P., et al., The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011, 118: 615-25.
70. Korobelnik J.F., Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014, 121: 2247-2254.
71. Roberts P.K, Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology* 2020, 138: 945-953.
72. Li, J.Q., et al., Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 2019, 12: 12.
73. Minassian DC, et al., Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* 2012 Mar; 96(3): 345-9.
74. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [data dostępu: 15.06.2022.]
75. EMA, Charakterystyka Produktu leczniczego OZURDEX®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 15.06.2022]
76. Grover S, et al., Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol.* 2009 Aug;148(2):266-71.
77. Stankiewicz A, Figurska M. Zwyródnienie płamki związane z wiekiem: przewodnik diagnostyki i terapii. Poznań 2010e.
78. <http://www.diabetica.com.pl/aktualnosci-artykuly/item/2-dlaczego-cukrzyca-jest-krytycznym-czynnikiem-ryzyka-dla-pad> [data dostępu: 15.06.2022]
79. Ministerstwo Zdrowia, pismo PLR.050.77.2021.KK, marzec 2021 rok, odpowiedź na interpelację: <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTBZKJ3H/%24FILE/i21054-o1.pdf> [data dostępu: 15.06.2022]



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki [17, 18, 61].....	12
Tabela 2. Tabela przeliczeniowa wartości ostrości wzroku [52] .....	17
Tabela 3. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	23
Tabela 4. Zestawienie danych dotyczących jednorazowej dawki oraz schematów dawkowania wg programu lekowego [34].....	25
Tabela 5. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu DME .....	28
Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) .....	31
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Beovu® [5] .....	32
Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla Beovu® w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki.....	37
Tabela 9. Charakterystyka technologii alternatywnej: aflibercept (Eylea®) [7] .....	41
Tabela 10. Charakterystyka technologii alternatywnej: ranibizumab (Lucentis®) [8] .....	44
Tabela 11. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej .....	46
Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S).....	51
Tabela 13. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [34] .....	59

## 12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schematyczne porównanie oka zdrowego oraz oka z obecnym obrzękiem plamki [20] ..	9
Rysunek 2. Schemat powstawania cukrzycowego obrzęku plamki [61] .....	11
Rysunek 3. Wpływ obrzęku plamki na ostrość widzenia [18] .....	13
Rysunek 4. Symulacja widzenia u osoby z cukrzycowym obrzękiem plamki [17] .....	13
Rysunek 5. Przykładowa tablica Snellena [50] .....	15
Rysunek 6. Przykładowa tablica ETDRS [50] .....	16
Rysunek 7. Schemat leczenia cukrzycowego obrzęku plamki w Polsce [24] .....	20
Rysunek 8. Schemat kontynuacji leczenia cukrzycowego obrzęku plamki w Polsce [24] .....	21
Rysunek 9. Schemat dawkowania leku Beovu® w DME [5] .....	34