

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Beovu[®]
(brolicizumab) w ramach
programu lekowego: „Leczenie
pacjentów z cukrzycowym
obrzękiem plamki (DME)
(ICD-10 H36.0)” w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
WS.4231.1.2022.DD

Kraków, grudzień 2022

Uwagi zawarte w piśmie WS.4231.1.2022.DD i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. Ia

UWAGA AOTMIT:

„Analiza kliniczna nie uwzględnia przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w odniesieniu do polskiej populacji, podane wskaźniki epidemiologiczne wynikają z opinii eksperta bez odniesienia do literatury naukowej (§ 4 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych oraz dokonano stosownych uzupełnień w ramach niniejszego pisma (Załącznik 1.1).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowiąca załącznik do Analizy klinicznej (AKL) uwzględnia dostępne dane epidemiologiczne (APD, rozdział 2.8.1 str. 21-22). Ponadto, w APD wskazano, że: „Szczegółowe dane epidemiologiczne zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet”.

Zgodnie z uwagą Agencji w załączniku niniejszego pisma przedstawiono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (Załączniku 1.1).

Ad. Ib

UWAGA AOTMIT:

„Analiza kliniczna nie zawiera opisu opcjonalnych technologii leczenia cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka, tj. doszkliskowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania uwzględnionych w wytycznych klinicznych (§ 4 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące opisu opcjonalnych technologii alternatywnych oraz dokonano stosownych uzupełnień w ramach niniejszego pisma (Załącznik 1.2).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowiąca załącznik do Analizy klinicznej (AKL) uwzględnia opis wybranych do raportu HTA komparatorów (technologii alternatywnych): afliberceptu (Eylea®) i ranibizumabu (Lucentis®) (APD, rozdział 4.2 str. 41-46).

Wskazane przez analityków AOTMiT technologie alternatywne tj.: doszkliskowe podanie kortykosteroidów oraz laseroterapia nie stanowią technologii alternatywnej dla brolicuzumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Uzasadnienie wyboru komparatora zostało przedstawione w APD (rozdział 4.1 str. 39-41), a także w odpowiedzi na uwagę „Id” do niniejszego pisma.

Zgodnie z uwagą Agencji w załączniku niniejszego pisma przedstawiono opis opcjonalnych technologii leczenia cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka, tj. doszkliskowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (Załącznik 1.2).

Ad. Ic

UWAGA AOTMIT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych/badań wtórnych nie spełnia kryterium selekcji dla populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), opis programu lekowego nie wskazuje nieskuteczności leczenia bewacyzumabem, jako warunku koniecznego do zmiany leku. Populacja docelowa powinna uwzględniać pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni bewacyzumabem, bez kryterium nieskuteczności leczenia.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych/badań wtórnych **spełnia kryterium selekcji dla populacji docelowej wskazanej we wniosku** (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla brolicizumabu oraz aktualnego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem mamy zapis:

*„Kwalifikacja do programu lekowego przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki. Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej **nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu** (...) Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący”* (proponowany program lekowy dla brolicizumabu oraz aktualny program lekowy B.70).

Kryteria kwalifikacji 1.1 podpunkt 6 wskazują: **„Leczenie bewacyzumabem należy rozpocząć bez względu na poziom HbA1c, jeżeli po 5 dawkach bewacyzumabu poziom HbA1c >9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia stężenia HbA1c ≤9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia”** [25, 26].

Pomimo, iż opis proponowanego programu lekowego dla brolicizumabu nie wskazuje **literalnie (wprost)** nieskuteczności leczenia bewacyzumabem, jako warunku w części programu dotyczącej zmiany leku, dotyczy on jednak takiej populacji, o czym świadczą kryteria kwalifikacji aktualnego programu lekowego (kryteria kwalifikacji 1.1 podpunkt 6) oraz wypowiedź prof. Marka Rękas, konsultanta krajowego w dziedzinie okulistyki [32]:

*„Obecnie taką możliwość gwarantują zapisy programu lekowego. **U pacjenta z DME zaczynamy leczenie od podania pięciu iniekcji dogąłkowych bewacyzumabem**. Ten lek podajemy off-label (poza wskazaniami) w okulistyce, jednak jest on bardzo szeroko stosowany w tym wskazaniu. **Jeśli leczenie jest skuteczne, to je kontynuujemy. 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**. Jednym z warunków jest to, że pacjent ma ustabilizowaną cukrzycę. Około 10 proc. 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. Ten lek podaje się raz na pół roku. **Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implancie.**”* [32]

A zatem, populacja docelowa określona kryteriami proponowanego programu lekowego dotyczy dorosłych pacjentów 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 ≤9% **po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym).**

Ad. Id

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. doszkliskowym podaniem kortykosteroidów oraz laseroterapią (§ 4 ust. 3 pkt 1-7 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie nieuwzględnienia komparatorów wskazanych przez AOTMiT (doszkliskowe podanie kortykosteroidów oraz laseroterapia). Wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w czerwcu 2022 r. należy uznać za uzasadniony i zgodny z minimalnymi wymaganiami (co zostało potwierdzone opinią eksperta klinicznego).

Autorzy analizy Zleceniodawcy podczas wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji (brolicizumabu) mieli na uwadze uwzględnienie jak najszerszego spektrum technologii opcjonalnych stanowiących powszechną, istniejącą praktykę kliniczną możliwą do zastosowania w **wybranej populacji docelowej**.

Analiza problemu decyzyjnego (APD), której celem jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją, **zawiera uzasadnienie dotyczące wyboru komparatora: APD, rozdział 4.1 str. 39-41**. Stanowi ona również integralną część analizy klinicznej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami **innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów**. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza udziałów w rynku.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. **Przy uzasadnieniu wyboru komparatora autorzy analizy Wnioskodawcy wykorzystali niemal wszystkie wskazane w wytycznych AOTMiT źródła danych**.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla brolicizumab, wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamienym 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 określoną według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym).

Poniżej przedstawiono argumenty potwierdzające zasadność wyboru komparatorów (afliberceptu, ranibizumabu) uwzględnionych w raporcie Wnioskodawcy (**szczególne dane uwzględnione zostały w APD, rozdział 4.1 str. 39-41**):

1. Minimalne wymogi dotyczące wyboru komparatorów:

- „Porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, z inną technologią opcjonalną (...)” (§4.3 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [33];
- „Informacje zawarte w analizach muszą być **aktualne** na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (...)” (§2 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [33].

2. Wytyczne HTA:

- „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być **istniejąca praktyka** (...)” [5]

3. Stanowisko ekspertów:

- Opinia eksperta wskazuje, że komparatorem dla terapii brolicizumabem we wnioskowanej populacji są leki oryginalne z grupy anty-VEGF: aflibercept oraz ranibizumab.

4. Praktyka kliniczna:

- Biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. **wprowadzenie refundacji brolicizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem**. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przyjęto, że udziały brolicizumabu 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].

Wybrane komparatory (aflibercept, ranibizumab) są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.70 podpunkt B [26] (dawny program lekowy B.120 [25]) we wnioskowanej populacji pacjentów tj. jako terapia drugiej linii po nieskuteczności bewacyzumabu, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych, należące do takiej samej grupy preparatów doszklistkowych anty-VEGF, jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu DME. **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 [2].**

Podsumowując, **aflibercept oraz ranibizumab stanowią odpowiednie komparatory dla ocenianej interwencji, co zostało dodatkowo potwierdzone opinią eksperta klinicznego.**

Zatem, **wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w czerwcu 2022 r. należy uznać za uzasadniony i zgodny z minimalnymi wymaganiami.**

Autorzy raportu mając na uwadze opinię AOTMiT powtórnie przeanalizowali, czy wskazane powyżej technologie alternatywne (doszklistkowe podanie kortykosteroidów oraz laseroterapia) wpływają na przyjęte założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, jak i zmian jakie wystąpią na rynku po wejściu wnioskowanej technologii, jak również czy stanowią adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Kortykosteroidy podawane doszklistkowo (deksametazon w implancie)

Zgodnie z opinią konsultanta krajowego w dziedzinie okulistyki (prof. Marka Rękas) kortykosteroidy podawane doszklistkowo są refundowane w Polsce w ramach programu lekowego [32], w:

- **Drugiej linii leczenia:** u pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogą otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF można zastosować steroid (deksametazon) w implancie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej;
- **Trzeciej linii leczenia:** jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implancie.

Ponadto zgodnie z ChPL Ozurdex (deksametazon w implancie) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu [8].

A zatem, kortykosteroidy podawane doszklistkowo nie są aktualnie refundowane w Polsce w populacji wnioskowanej, obejmującej pacjentów w drugiej linii leczenia kwalityfikujących się do terapii anty-VEGF. Ze względu na wskazane powyżej pozycjonowanie ww. terapii w programie lekowym, kortykosteroidy podawane doszklistkowo (deksametazon w implancie) nie stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Laseroterapia

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) laseroterapia może stanowić uzupełnienie terapii anty-VEGF lub jest stosowana w przypadku, gdy iniekcje doszklistkowe anty-VEGF nie są dostępne lub nie jest możliwa comiesięczna obserwacja [23].

A zatem, laseroterapia nie jest zalecana w populacji wnioskowanej, obejmującej pacjentów w drugiej linii leczenia kwalifikujących się do terapii anty-VEGF.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi HTA: „Ocena inkrementalnych korzyści (w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) związanych z wprowadzeniem nowej technologii medycznej do praktyki klinicznej w ramach oceny technologii medycznych dokonywana jest poprzez porównanie wyników zdrowotnych i kosztów nowej interwencji z konsekwencjami kontynuacji opcjonalnych sposobów postępowania, tj. **obecnie stosowanych w populacji docelowej**. Interwencje opcjonalne, których skuteczność, bezpieczeństwo i koszt **stanowią punkt odniesienia w ocenie nowej technologii**, nazywa się komparatorami. Porównanie takie ma na celu zbadanie, czy oceniana interwencja niesie dodaną wartość terapeutyczną lub ekonomiczną”.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz metodologiczne AOTMiT, laseroterapia nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Podsumowanie podejście dot. wyboru komparatora

Należy zauważyć, iż przy ocenie AOTMiT dla wcześniejszych terapii anty-VEGF tj. afliberceptu (2016), ranibizumabu (2017), bewacyzumabu (2021) we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki żółtej (ICD-10: H36.0) nie były refundowane żadne substancje czynne, a leczenie DME odbywało się w ramach grupy JGP B84 (Małe zabiegi witreoretinalne) w warunkach szpitalnych [2]. Zasadnym zatem było przyjęcie jako technologii alternatywnej m.in. fotokoagulacji laserowej, jako jedynej opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych w docelowej populacji [3, 4] (wśród dodatkowych komparatorów dla afliberceptu uwzględniono dodatkowo nierefundowany: ranibizumab). Prezes AOTMiT w swojej rekomendacji dla leku Lucentis podkreśla, iż **pominięcie jako komparatorów triamcinolonu oraz innych steroidów podawanych doszkliskowo jest zasadne** wskazując, iż zarówno w wytycznych, jak i opiniach ekspertów klinicznych są one traktowane **jako leki następnego wyboru** [31]. Aktualnie (tj. od lipca 2021 r.) dostępny jest program lekowy B.120, w którym pacjenci mają dostęp zarówno do bewacyzumabu (od pierwszej linii leczenia) oraz do afliberceptu oraz ranibizumabu (w drugiej linii leczenia, po nieskuteczności bewacyzumabem). A zatem, sytuacja refundacyjna pacjentów z DME uległa istotnej poprawie – pacjenci mają dostęp do leków anty-VEGF.

Aktualna polska praktyka kliniczna (wytyczne, opinia eksperta, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce) wskazuje, że aflibercept oraz ranibizumab to jedyne leki obecnie stosowane w populacji docelowej, stanowiące odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji. Potwierdza to opinia eksperta klinicznego, który wskazuje, że wprowadzenie do refundacji brolicuzumabu **wpłyne na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem, a udziały w rynku pozostałych terapii stosowanych w programie B.120 (bewacyzumab, deksametazon) pozostaną na takim samym poziomie.**

Ad. Ie

UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizie klinicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, nie uwzględniają publikacji Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis, <https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276181> (§ 2 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przyczyny nieuwzględnienia wskazanej publikacji oraz dokonano stosownych uzupełnień. W załączniku 1.3 opisano przegląd systematyczny Wang 2022.

Odnaleziona przez analityków AOTMiT metaanaliza sieciowa: Wang Xianhuai, Guo Xinyu, Li Tianhui, Sun Xincheng. *Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis. medRxiv 2022.06.09.22276181* [39] została opublikowana 14 czerwca 2022 r., tj. po dacie ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej (przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 11-12.04.2022 r.).

Z uwagi na fakt, iż istnieje przedział czasowy pomiędzy przeprowadzonym w AKL wyszukiwaniem, a datą złożenia wniosku refundacyjnego (23.06.2022 r.), autorzy analizy Wnioskodawcy w Załączniku 1.3 niniejszego pisma przedstawili dane dotyczące zidentyfikowanego przeglądu systematycznego Wang 2022.

Badanie Wang 2022 stanowi opublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową odnoszący się do oceny skuteczności klinicznej terapii anty-VEGF (faricymab, brolicuzumab, aflibercept, konbercept, ranibizumab, bewacyzumab) w leczeniu DME.

Ad. IIa

UWAGA AOTMIT:

„Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych lub oszacowań różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, w odniesieniu do nieuwzględnionych technologii opcjonalnych tj. doszklistowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii (§ 5 ust. 2 pkt. 1 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie w odpowiedzi do punktu „Id”.

Biorąc pod uwagę przedstawione w odpowiedzi do punktu „Id” uzasadnienie dotyczące technologii opcjonalnych (tj. doszklistowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii) analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych lub oszacowań różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku w odniesieniu do nieuwzględnionych technologii opcjonalnych tj. doszklistowego podawania kortykosteroidów oraz laseroterapii.

Ad. IIb

UWAGA AOTMIT:

„Założenie dotyczące możliwości dzielenia brolicizumabu (jednej ampułkostrzykawki) jest niezgodne z zapisami ChPL „Ampułka-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące możliwości dzielenia brolicizumabu (jednej ampułkostrzykawki).

Poniżej przedstawiono zapisy ChPL dla afliberceptu, ranibizumabu oraz brolicizumabu:

ChPL Eylea (aflibercept)	<ul style="list-style-type: none">▪ Jedna ampułkostrzykawka jest przeznaczona do <u>jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka</u>▪ Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu	Produkt Eylea musi być podawany wyłącznie przez <u>wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego</u>
ChPL Lucentis (ranibizumab)	<ul style="list-style-type: none">▪ Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do <u>jednorazowego użytku</u>▪ Po wstrzyknięciu wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić	Produkt Lucentis musi być podawany przez <u>wykwalifikowanego lekarza okuliste, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego</u>
ChPL Beovu (brolicizumab)	<ul style="list-style-type: none">▪ Ampułka-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do <u>jednorazowego użytku</u>▪ Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć do leczenia <u>tylko jednego oka</u>	Produkt leczniczy Beovu musi zostać podany przez <u>wykwalifikowanego okuliste, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego</u>

Pomimo przytoczonych powyżej zapisów ChPL, leki anty-VEGF w praktyce klinicznej są dzielone pomiędzy dwóch pacjentów [1, 24, 3]. Na praktykę dzielenia leku pomiędzy pacjentów zwracano uwagę już w materiałach do zlecenia AOTMIT nr 85/2017 [3] dotyczącego ranibizumabu. Zgodnie z zawartymi w AWA do zlecenia nr 85/2017 informacjami **Ministerstwo Zdrowia oraz centrala NFZ akceptują podział fiołki leku Eylea® (aflibercept) oraz Lucentis® (ranibizumab) na dwie dawki.** Informacje te dotyczą praktyki w leczeniu AMD, jednak ze względu na takie samo dawkowanie i sposób stosowania leków zarówno w AMD jak i w programie lekowym dla DME, **analogiczna praktyka jest stosowana w leczeniu DME.**

Potwierdzenie informacji o dzieleniu dawki znaleziono również w materiałach do zlecenia AOTMiT nr 223/2020 dotyczącego leku **Beovu® stosowanego w leczeniu AMD**, w których powołano się na Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU [24]. Jak wynika z odnalezionych dokumentów dotyczących praktyki klinicznej w Polsce, w przypadku leków podawanych doszkliskowo **jedna ampułkostrzykawka podawana jest dwóm pacjentom, niezależnie od zapisów ChPL**. W związku z tym, w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że jedno opakowanie BRO i AFL wystarcza do zapewnienia dawki leku dla dwóch pacjentów (dwóch podań leku). Na etapie analizy weryfikacyjnej do zlecenia AOTMiT nr 223/2020 dotyczącego leku Beovu® stosowanego w leczeniu AMD powyższy podział dawki został zaakceptowany i nie budził żadnych zastrzeżeń ze strony Agencji.

Należy również podkreślić, iż leki anty-VEGF (ranibizumab, aflibercept i brolucizumab) muszą być podawane przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklстого. Z przeprowadzonych konsultacji z ekspertem klinicznym (raport z konsultacji został dołączony do referencji [14]) wynika, że w przypadku leków podawanych doszkliskowo (Beovu®, Eylea®, Lucentis®) jedna ampułkostrzykawka/fiolka podawana jest dwóm pacjentom (dwa podania leku), niezależnie od zapisów charakterystyk produktu leczniczego. Ekspert wskazuje, że: „nie jest to sytuacja optymalna, ale stosowana powszechnie nie tylko w programach lekowych. Wymusza na lekarzu szczególne środki ostrożności – niedopuszczalne jest pobranie zawartości wielu fiolek do jednej strzykawki celem późniejszego rozdzielenia. A jeden pacjent powinien w przypadku podania tego samego dnia otrzymać lek z dwóch różnych fiolek, by zredukować ryzyko obuocznego zapalenia wnętrza gałki ocznej.”

Mając na uwadze wskazaną powyżej praktykę kliniczną dotyczącą podawania ocenianej interwencji (jedna ampułkostrzykawka podawana jest dwóm pacjentom) w leczeniu AMD oraz fakt, iż produkt leczniczy Beovu musi zostać podany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklстого, w przypadku finansowania produktu Beovu® ze środków publicznych w leczeniu DME wprowadzona zostanie analogiczna możliwość dotycząca dzielenia opakowania. W związku z powyższym uznano za zasadne przyjęcie założenia o możliwości podziału leków anty-VEGF (ranibizumab, aflibercept i brolucizumab) pomiędzy dwóch pacjentów zgodnie z aktualną praktyką kliniczną potwierdzoną przez ekspertów klinicznych, Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ.

Ad. IIc

UWAGA AOTMiT:

„Analiza ekonomiczna nie uwzględni wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych (Byooviz oraz Ranivisio) dla ranibizumabu (Lucentis), oraz ich potencjalnego objęcia refundacją jako odpowiedników produktu Lucentis (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych dla ranibizumabu.

Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań technologia opcjonalna stanowi „procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.” § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia wskazuje, iż analiza podstawowa powinna zwiierać zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii

oraz **porównywanych technologii opcjonalnych** w populacji wskazanej we wniosku. Na dzień złożenia wniosku produkty biopodobne do ranibizumabu nie były finansowane z środków płatnika publicznego w Polsce, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w analizach. Oszacowania analizy ekonomicznej (dotyczy również BIA) powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek leków refundowanych zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Warto zaznaczyć, że patent umożliwiający wprowadzenie produktów generycznych na rynek Polski wygasł w czerwcu 2022 roku, a wciąż produkty te nie są refundowane i nie jesteśmy w stanie przewidzieć, kiedy to nastąpi oraz z jaką obniżką ceny efektywnej.

Ad. IId

UWAGA AOTMIT:

„Analiza ekonomiczna nie uwzględnia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept, rejestracji produktów biopodobnych, oraz ich potencjalnego objęcia refundacją (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept.

Według dostępnych informacji ochrona patentowa w Europie dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept wygaśnie w 2025 roku [16]. Oszacowania analizy ekonomicznej (dotyczy również BIA) powinny natomiast odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla afliberceptu. **Uwzględnienie potencjalnych implikacji związanych z terminem wygaśnięcia ochrony patentowej miałyby znaczący wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań i nie stanowi praktyki mającej zastosowanie w analizach ekonomicznych.** Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań technologia opcjonalna stanowi „procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, **dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.**” § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia wskazuje, iż analiza podstawowa powinna zawierać zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz **porównywanych technologii opcjonalnych** w populacji wskazanej we wniosku. Na dzień złożenia wniosku produkty biopodobne do afliberceptu nie były i nie są zarejestrowane, ani finansowane ze środków płatnika publicznego w Polsce, w związku z czym nie były rozpatrywane w analizach.

Ad. IIe

UWAGA AOTMIT:

„Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności, dokument elektroniczny zawiera błędy w postaci brakujących odwołań lub błędnych obliczeń oznaczonych komunikatami: #ADR! oraz #DZIEL/0! (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące dokumentu elektronicznego oraz błędnych komunikatów.

Występujące wartości komórek „#REF!” oraz „#DIV/0!” bądź „#ADR!” oraz „#DZIEL/0!” (w zależności od ustawień programu MS Excel), nie są nieprawidłowymi odwołaniami lub błędami w zastosowanych formułach, lecz odnoszą się one do obszarów nie wykorzystywanych w aktywnych kalkulacjach. Parametry wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawione zostały w osobnych arkuszach.

W związku z powyższym występowanie wartości komórek „#REF!” oraz „#DIV/0!” bądź „#ADR!” oraz „#DZIEL/0!” w obszarach, które nie są aktywnie wykorzystywane w modelu nie wpływa na poprawność obliczeń, a wynika jedynie ze struktury modelu i możliwości implementacji odmiennych parametrów. Należy podkreślić, że model umożliwia powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji prezentowanych w analizach.

Ad. IIIa

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet: horyzont czasowy analizy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (§ 6 ust. 2 pkt Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące zasadności przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT *„W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) **lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.**”* Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [33] definiuje natomiast horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jako perspektywę czasową, w której są szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z powyższych dokumentów wynika, iż minimalny horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet wynosi 2 lata. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego. Dodatkowo zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [38], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres 2 lat. Biorąc pod uwagę powyższe **2-letni horyzont czasowy spełnia wymogi określone w § 6 ust. 2 pkt Rozporządzenia.**

Ad. IIIb

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych (Byooviz oraz Ranivisio) dla ranibizumabu (Lucentis), oraz ich potencjalnego objęcia refundacją jako odpowiedników produktu Lucentis. Przedmiotowe zdarzenia będą determinować wpływ objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz ustalenia równowagi rynkowej i dobór horyzontu czasowego analizy (§ 6 ust. 2 pkt Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nie uwzględnienia wpływu rejestracji centralnej dwóch leków biopodobnych dla ranibizumabu.

Na dzień złożenia wniosku produkty biopodobne do ranibizumabu nie były finansowane z środków płatnika publicznego w Polsce, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w analizach. Oszacowania analizy wpływu na budżet (dotyczy również CUA) powinny uwzględniać interwencje obecnie stosowane w danej populacji i odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek leków refundowanych zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego. Z uwagi na niepewności dotyczące zmian na rynku w dłuższym okresie, w analizie przyjęto minimalną długość horyzontu czasowego (2 lata) i dla takiego okresu przedstawiono wyniki analizy.

Ad. IIIc

UWAGA AOTMIT:

„Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept, wpływającego na ustalenie równowagi rynkowej i dobór horyzontu czasowego analizy (§ 6 ust. 2 pkt Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept.

Według dostępnych informacji ochrona patentowa w Europie dla produktu leczniczego zawierającego aflibercept wygaśnie w 2025 roku [16]. Oszacowania analizy wpływu na budżet (dotyczy również CUA) powinny natomiast odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla afliberceptu. Uwzględnienie potencjalnych implikacji związanych z terminem wygaśnięcia ochrony patentowej miałyby znaczący wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego. Ponadto zgodnie z § 6 ust. 2 pkt Rozporządzenia oszacowania oraz prognozy są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. Przedstawione kalkulacje dotyczą 2-letniego horyzontu czasowego tj. lata 2023-2024, w ramach którego aflibercept jest objęty ochroną patentową. Na dzień złożenia wniosku produkty biopodobne do afliberceptu nie były i nie są zarejestrowane, ani finansowane z środków płatnika publicznego w Polsce, w związku z czym nie były one rozpatrywane w analizach.

Warto również zaznaczyć, że pierwsza decyzja refundacyjna ważna jest przez 2 lata, jak również taki został przyjęty horyzont niniejszych analiz, co nie obejmuje momentu wygaśnięcia ochrony patentowej dla afliberceptu.

Ad. III d

UWAGA AOTMIT:

„Dodatkowo w związku z publikacją danych NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczących kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70 zasadna jest weryfikacja rocznej liczebności populacji docelowej, udziału w rynku poszczególnych technologii lekowych i wynikających z tego oszacowań.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia danych NFZ za I półrocze 2022 r. oraz zweryfikowano roczną liczebność populacji docelowej, udziału w rynku poszczególnych technologii lekowych w związku z publikacją danych NFZ za I półrocze 2022 r. (Załącznik 1.4)

Zgodnie z § 2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku”. Na dzień złożenia wniosku (tj. 23.06.2022 r.) wskazane przez Agencję dane NFZ za I półrocze 2022 nie były dostępne (data publikacji informacji: 20.09.2022). W związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie.

Na prośbę Agencji zweryfikowano roczną liczebność populacji docelowej, udziału w rynku poszczególnych technologii lekowych w związku z publikacją danych NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczących kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70. Należy podkreślić, iż wspomniane powyżej dane dotyczą jedynie pierwszego półrocza 2022 roku. **W Załączniku do niniejszego pisma przedstawiono wyniki przeprowadzonej weryfikacji (Załącznik 1.4).**

1.1. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W celu zidentyfikowania wskaźników epidemiologicznych potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Dodatkowo przeanalizowano dostępne analizy weryfikacyjne i materiały AOTMiT dotyczące cukrzycowego obrzęku plamki.

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. Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych oraz widzenie plamy przed okiem. W następstwie procesów chorobowych dochodzi do zamykania światła drobnych naczyń krwionośnych siatkówki, a także nieszczelności naczyń i powstania śródsiatkówkowych płynowych przestrzeni torbielowatych. U chorych z DME obserwuje się w ciele szklistym zwiększoną koncentrację VEGF. [30]

Cukrzycowy obrzęk plamki należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i stanowi drugą pod względem częstości (po AMD) przyczynę trwałego upośledzenia wzroku. DME bardzo często dotyczy jednak młodych pacjentów: 40% nie ma skończonych 40 lat życia. [30, 32] 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. [30]

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym i analizie zbiorczej autorstwa *Li et al. 2019* [19] 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%**.

Badania kohortowe prowadzone na świecie dostarczają informacji na temat częstości występowania cukrzycowego obrzęku plamki i wskazują na różne ich wartości. 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% (Tabela 1). [30]

Tabela 1. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [30]

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

Powyższe zestawienie pochodzi z Raportu Instytutu Ochrony Zdrowia WUM, pt „Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji” [30]. Częstość występowania DME waha się w zakresie od 1,4% do 11,07% populacji chorych z cukrzycą.

W raporcie cytowanym powyżej nie uwzględniono badania *Romero-Aroca 2016*, które wg opinii Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, od strony metodologicznej jest najlepszym badaniem, a które określa częstość występowania DME w cukrzycy na poziomie **2,5%**. [2]

W zidentyfikowanych badaniach klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. *clinically significant macular edema*, CSME) występuje od 26 do 75% przypadków z DME (Tabela 2), przy czym najwyższe wartości uzyskano w badaniu przeprowadzonym na 4 pacjentach z DME. Biorąc pod uwagę powyższe, wartość ta wydaje się mało wiarygodna.

Za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości przedstawione w publikacji *Minassian 2012* [21], w której przedstawiono wyniki na populacji 166 325 pacjentów z DME, gdzie odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi **38,91%**. Wg opinii Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki publikacja *Minassian 2012* [21] jest najlepszym badaniem określającym klinicznie znamienne cukrzycowy obrzęk plamki.

Tabela 2. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji

Autor i rok	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
<i>Minassian 2012</i> [21]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
<i>Wong 2006</i> [40]	USA	2002-2004	4	3	75%
<i>Lopez 2002</i> [20]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
<i>Broadbent 1999</i> [7]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
Klein 1989 [17]	USA	1980-1982, 1984-1986	84	45	53,57%

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 zajęcia dołka przez DME są niewiarygodne, przeprowadzane na małej liczbie pacjentów i określają odsetek na około 68% [2, 10]. 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. [2]

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 [2] Konsultant Krajowy podaje, że pacjenci stanowiący grupę chorych z DME z ostrością wzroku od 0,3 do 0,8 stanowią 60-70% populacji.

Tabela 3. Zidentyfikowane wskaźniki epidemiologiczne dla DME

Wskaźnik	Wartość	Źródła danych
Chorobowość na DME w cukrzycy	2,5%	[2], opinia Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki
Klinicznie znamienne obrzęk plamki (CSDME)	38,91%	
Zajęcia dołka przez DME (ciDME)	50%	
Ostrość wzroku 0,3 do 0,8 wg Snellena	60-70%	

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zarówno w polskiej jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku płamki, w tym cukrzycowego obrzęku płamki. W ramach katalogu 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 wskazuje analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki. [3, 4] Biorąc pod uwagę powyższe, na podstawie danych NFZ dotyczących kodów wg klasyfikacji ICD-10 nie da się ocenić liczby osób z populacji docelowej (spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) lub nawet szerszej (pacjenci z DME ogólnie).

Program leczenia DME wprowadzono w Polsce od lipca 2021 roku [25]. W ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w 2021 roku leczonych było **481** pacjentów z DME [23]. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie (maj 2022 roku) w programie lekowym B.120 leczonych jest **2 532** osoby.

1.1.1. Cukrzyca u dorosłych

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistikowych brolicuzumabem kwalifikować się będą pacjenci w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą u których występuje cukrzycowy obrzęk płamki. W celu identyfikacji liczby osób z cukrzycą w Polsce przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Większość zidentyfikowanych prac podaje liczbę co najmniej 3 mln osób [22, 34]. Ilość chorych dotkniętych cukrzycą powiększa się każdego roku średnio o 2,5 %. Nowsze dane wskazują, że w Polsce z cukrzycą zmagają się blisko 3,5 mln osób [12].

1.1.2. Poziom glikemii

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistikowych brolicuzumabem kwalifikować się będą pacjenci z dobrze kontrolowanym poziomem glikemii zdefiniowanym jako $HbA1c \leq 9\%$. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2021 roku [36] wartość $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy. Wartość $HbA1c$ odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi $HbA1c$ powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia.

W celu identyfikacji odsetka pacjentów z cukrzycą, którzy spełniają omawiane kryterium, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Odnaleziono trzy polskie publikacje, na podstawie których oszacowano odsetek pacjentów z $HbA1c \leq 9\%$. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4. Rozkład $HbA1c$ w populacji pacjentów z cukrzycą

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z $HbA1c \leq 9\%$
Sieradzki 2008 [35]	3 649 dla 2005 roku	81,5%
Bala 2014 [6]	1 740	82,0%*
Kudaj-Kurowska 2014 [18]	249	88,0%^
Średnia ważona		81,9%

*wartość odczytana z wykresu; ^74% chorych z $HbA1c \leq 8\%$, grupa $HbA1c$ 8-10% stanowiła 22%, w celu oszacowania odsetka pacjentów z $HbA1c \leq 9\%$ przyjęto konserwatywnie, że stanowią oni 2/3 z 22% tj. 14%

1.1.3. DME wśród pacjentów z cukrzycą

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono raport Instytutu Ochrony Zdrowia WUM, pt „Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji” [30]. Dodatkowo przeanalizowano raport AOTMiT z 2021 roku dla bewaczymabu, w którym Krajowy Konsultant ds. okulistyki wskazuje najlepszą publikację podającą odsetek występowania DME u chorych na cukrzycę (badania *Romero-Aroca 2016* od strony metodologicznej jest najlepszym badaniem określającym częstość występowania DME w cukrzycy na poziomie 2,5%) [2]. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości.

Tabela 5. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [30, 2]

Typ cukrzycy	Autor (rok)	Kraj	Czas obserwacji [lata]	Skumulowana częstość % (95% CI)
Cukrzyca typu 1	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	3,2 (0,8–5,7)
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	4,4
	Romero-Aroca (2011)	Hiszpania	10	11,07
Cukrzyca typu 2	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	6,1 (4,4–7,8)
	Jones (2012)	Wielka Brytania	10	1,5
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	3,6
	Thomas (2012)	Wielka Brytania	4	1,4
	Salinero-Fort (2013)	Hiszpania	4	0,01
Nieokreślona	Perol (2012)	Francja	3	0
	Romero-Aroca (2016)	Hiszpania	8	2,5%

1.1.4. CSME wśród pacjentów z DME

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania zasobów sieci Internet zidentyfikowano pięć badań, w których raportowano odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME. Charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji

Autor i rok	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
<i>Minassian 2012</i> [21]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
<i>Wong 2006</i> [40]	USA	2002-2004	4	3	75%
<i>Lopez 2002</i> [20]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
<i>Broadbent 1999</i> [7]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
<i>Klein 1989</i> [17]	USA	1980-1982, 1984-1986	84	45	53,57%

W zidentyfikowanych badaniach odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME waha się od 26% do 75%, przy czym najwyższe wartości uzyskano w badaniu przeprowadzonym na 4 pacjentach z DME. Biorąc pod uwagę powyższe wartości ta wydaje się mało wiarygodna. Za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości przedstawione w publikacji *Minassian 2012* [21], w której przedstawiono wyniki na populacji 166 325 pacjentów z DME. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi **38,91%**.

1.2. Charakterystyka potencjalnych technologii opcjonalnych

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę opcjonalnych technologii leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME), tj. kortykosteroidów oraz laseroterapii wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Tabela 7. Charakterystyka technologii alternatywnej: deksametazon (Ozurdex®) [8]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Deksametazon
Postać farmaceutyczna	Implant do ciała szklistego w aplikatorze. Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcika. Jest to implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: S01BA01; Leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne
Mechanizm działania	Deksametazon - silnie działający kortykosteroid - powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest cytokina, która ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki. Jest to silny czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń. Wykazano, że kortykosteroidy hamują ekspresję czynnika VEGF. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki.
Wskazania do stosowania	Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. diabetic macular edema), z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu; ▪ obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) (ChPL, punkt 5.1); ▪ zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.
Zalecane dawkowanie	Ozurdex® musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę mającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to jeden implant Ozurdex® podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu (punkt 4.4 w ChPL). Należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego (punkt 4.4 w ChPL). <u>Populacje szczególne</u> Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat) Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.
Sposób podawania	Ozurdex® to jednorazowy implant do ciała szklistego w aplikatorze wyłącznie do zastosowania do ciała szklistego. Każdy aplikator może być użyty do leczenia tylko jednego oka. Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w kontrolowanych warunkach aseptycznych z użyciem jałowych rękawiczek, jałowej serwety i jałowego wziernika ocznego (lub innego podobnego przyrządu). Należy pouczyć pacjenta, aby przez 3 dni przed i po każdym wstrzyknięciu stosował samodzielnie codziennie krople do oczu ze środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania. Przed wstrzyknięciem należy odkazić powierzchnię skóry okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka (stosując na przykład krople 5% roztworu jodopowidonu na spojówkę, tak jak było to wykonywane w badaniach klinicznych związanych z zatwierdzeniem produktu Ozurdex®) i zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe. Wyjąć torebkę foliową z pudełka i sprawdzić pod kątem uszkodzeń (punkt 6.6 w ChPL). Następnie otworzyć torebkę foliową

Informacje	Dane
	<p>w jałowym polu i delikatnie umieścić aplikator na jałowej tacy. Ostrożnie zdjąć zatyczkę z aplikatora. Aplikatora należy użyć niezwłocznie po otwarciu torebki foliowej.</p> <p>Przytrzymać aplikator w jednej ręce i zerwać osłonkę zabezpieczającą z aplikatora. Nie przekręcać ani nie zginać osłonki. Prowadząc igłę skosem odwróconym od powierzchni twardówki, wprowadzić igłę na około 1 mm do twardówki, a następnie skierować w stronę środka oka do komory ciała szklistego, aż silikonowy rękaw dojdzie do spojówki. Powoli nacisnąć przycisk uruchamiający, aż będzie słychać kliknięcie. Przed wycofaniem aplikatora z oka należy upewnić się, że przycisk uruchamiający został całkowicie wciśnięty i zablokowany równo z powierzchnią aplikatora. Wycofać igłę w tym samym kierunku, w którym została wprowadzona do ciała szklistego.</p> <p>Instrukcja podawania implantu do ciała szklistego, punkt 6.6.</p> <p>Bezpośrednio po wstrzyknięciu implantu Ozurdex® potwierdzić pomyślną implantację, stosując metodę oftalmoskopii pośredniej w kwadrancie miejsca wstrzyknięcia. W większości przypadków wizualizacja jest wyraźna. W przypadkach, gdy nie można zwizualizować implantu, należy delikatnie nacisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem na patyczku, aby przesunąć implant w pole widzenia.</p> <p>Po wstrzyknięciu do ciała szklistego należy kontynuować leczenie środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Wchłanianie układowe jest minimalne i nie przewiduje się żadnych interakcji.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. ▪ Czynne lub podejrzanym zakażenie oka lub jego okolicy, w tym większość chorób wirusowych rogówki i spojówki, włącznie z aktywnym nabłonkowym opryszczkowym zapaleniem rogówki (zapaleniem rogówki drzewkowatym), ospą krowią, ospą wietrzną, zakażeniami prątkowymi i chorobami grzybiczymi. ▪ Zaawansowana jaskra, której nie można w wystarczającym stopniu kontrolować tylko produktami leczniczymi. ▪ Oczy bezsoczewkowe z rozdarciem tylnej torebki soczewki. ▪ Oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową (ACIOL), soczewką śródgałkową mocowaną do tęczówki lub przetwardówkowo i rozdarciem tylnej torebki soczewki.
Działania niepożądane	<p>Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w następstwie leczenia implantem Ozurdex® obejmowały zdarzenia często obserwowane podczas stosowania w leczeniu oczu steroidami lub wstrzyknięciach do ciała szklistego (odpowiednio, zwiększone IOP, powstanie zaćmy i wylew spojówkowy lub do ciała szklistego).</p> <p>Rzadziej zgłaszane, ale poważniejsze działania niepożądane obejmowały zapalenie wewnętrzne oka, martwicze zapalenie siatkówki, odwarstwienie siatkówki i rozdarcie siatkówki.</p> <p>Nie zidentyfikowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem implantu Ozurdex® z wyjątkiem bólu głowy i migreny.</p> <p>Bezpieczeństwo kliniczne implantu Ozurdex® u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcia pozorowane. W obu badaniach łącznie 347 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej implant Ozurdex®, a 350 pacjentów - do grupy otrzymującej wstrzyknięcia pozorowane. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej na przestrzeni całego badania i dotyczącymi badanego oka u pacjentów otrzymujących implant OZURDEX® były: zaćma i zwiększone ciśnienie śródgałkowe (patrz niżej). W 3-letnich badaniach klinicznych obejmujących DME, w punkcie początkowym 87% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem Ozurdex® miało pewne zmętnienie soczewki / wczesną zaćmę. Częstość występowania wszystkich obserwowanych typów zaćmy (tzn. zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma cukrzycowa, zaćma podtorebkowa, zaćma soczewkowa) w ciągu 3 lat badania u pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku leczonym implantem Ozurdex® wynosiła 68%. 59% pacjentów z naturalną soczewką w badanym oku</p>

Informacje	Dane
	wymagało operacyjnego leczenia zaćmy przed wizytą końcową po 3 latach, przy czym większość operacji wykonano w 2. i 3. roku badania. Średnie ciśnienie śródgłowe w badanym oku w punkcie początkowym było takie samo w obu grupach leczenia (15,3 mmHg). Średnie zwroćenie ciśnienia śródgłowego wobec wartości wyjściowej nie przekroczyło 3,2 mmHg podczas wszystkich wizyt w grupie leczonej implantem Ozurdex®, przy czym średnie maksymalne zwiększenie ciśnienia śródgłowego zaobserwowano podczas wizyty 1,5 miesiąca po wstrzyknięciu; ciśnienie śródgłowe powracało do wartości w przybliżeniu wyjściowej w ciągu 6 miesięcy po każdym wstrzyknięciu. Częstość i wielkość zwiększenia ciśnienia śródgłowego po leczeniu implantem OZURDEX® nie zwiększyły się po powtórnym wstrzyknięciu implantu Ozurdex®. 28% pacjentów leczonych implantem Ozurdex® miało ciśnienie śródgłowe zwiększone ≥ 10 mmHg wobec wartości wyjściowej podczas co najmniej jednej wizyty badania. W punkcie początkowym 3% pacjentów wymagało stosowania leku (leków) zmniejszającego ciśnienie śródgłowe. W sumie 42% pacjentów wymagało stosowania leków zmniejszających ciśnienie śródgłowe w badanym oku na pewnym etapie tych 3 - letnich badań. Najbardziej intensywne stosowanie (33%) miało miejsce w ciągu pierwszych 12 miesięcy i pozostawało niezmiennie z roku na rok. Łącznie 4 pacjentów (1%) leczonych implantem Ozurdex® przeszło zabiegi w badanym oku w związku ze zwiększeniem ciśnienia śródgłowego. Jeden pacjent leczony implantem Ozurdex® wymagał nacięcia chirurgicznego (trabekulektomii) w celu opanowania posterydowego zwiększenia ciśnienia śródgłowego, 1 pacjent przeszedł trabekulektomię z powodu zahamowania odpływu cieczy wodnistej z komory przedniej przez fibrynę i następczego zwiększenia ciśnienia śródgłowego, 1 pacjent przeszedł irydotomię z powodu jaskry wąskiego kąta, a 1 pacjent przeszedł irydotomię w ramach leczenia zaćmy. Żaden pacjent nie wymagał witektonomii w celu usunięcia implantu z powodu zwiększenia ciśnienia śródgłowego.
Podmiot odpowiedzialny	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Niemcy
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/10/638/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27/07/2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23/03/2015
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	20/07/2022
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w wykazie B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego „B.120 Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płanki (DME) (ICD-10 H 36.0)” [25]*

* Aktualnie programy leczenia DME i AMD zostały połączone w jeden program B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” [26]

Tabela 8. Charakterystyka technologii alternatywnej: laseroterapia

Informacje	Dane
Nazwa technologii alternatywnej	Fotokoagulacja laserowa (laseroterapia)
Mechanizm działania	Celem laseroterapii jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia [29]. Wskutek fotokoagulacji tkanki, dochodzi do poprawy utlenowania wewnętrznych warstw siatkówki niewystawionych na działanie lasera, co wpływa na autoregulacyjne zwężenia włóściczek, wzrost oporu przepływu krwi, spadek ciśnienia hydrostatycznego we włóściczkach i żyłach, oraz sprzyja zmniejszeniu obrzęku tkanki. Poprzez zwężenie włóściczek, a tym samym utlenowanie siatkówki, dochodzi do zmniejszenia produkcji VEGF – odpowiedzialnych za odczyn zapalny [29, 15].
Rodzaje fotokoagulacji laserowej	Wyróżnia się trzy podstawowe formy fotokoagulacji: <ul style="list-style-type: none"> • panfotokoagulacja: polega na laserowaniu całego obszaru siatkówki, z wyjątkiem rejonu centralnego. Ma na celu zatrzymanie lub regresję nowo tworzenia naczyniowego w obrębie siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego lub tęczówki [28, 15]. • fotokoagulacja ogniskowa: polega na celowanej fotokoagulacji mikrotętniaków

Informacje	Dane
	<p>w plamce. Ma na celu wywołanie wycofania się obrzęku siatkówki i towarzyszących mu wysięków twardych [28, 15].</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja typu grid: zabieg polega na luźnej fotokoagulacji obszaru położonego w odległości 2 DD od centrum plamki [28, 15].
Wskazania do stosowania	<p>W obrzęku plamki bez jej znacznego pogrubienia ostrości wzroku zalecana jest podprogowa fotokoagulacja laserowa siatkówki (głównie mikropulsowa) - bez koagulacji tkankowej [28].</p> <p>Fotokoagulacja ogniskowa zalecana jest przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku plamki bez zajęcia dołka a fotokoagulacja typu <i>grid</i> – w rozlanym obrzęku plamki, gdy leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne [28].</p> <p>Panfotokoagulacja zalecana jest w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej [28].</p> <p>Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną [28].</p> <p>Niekiedy stosowane są terapie łączone, zwłaszcza anty-VEGF + laseroterapia. O strategii terapeutycznej leczenia DME decyduje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań [29].</p>
Protokół fotokoagulacji laserowej	<p>Protokół laseroterapii CSME według ETDRS (laser o świetle zielonym):</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczne aktualne badanie angiograficzne, • bezpośrednia fotokoagulacja mikrotętniaków i innych anomali naczyń w odległości co najmniej 500 µm od centrum i w promieniu 2 DD, ogniskami o średnicy od 50 do 100 µm o umiarkowanej intensywności, • jeżeli CSME utrzymuje się po 4 miesiącach od wykonania laseroterapii, stosuje się powtórny laseroterapię, przy czym dopuszcza się ogniska w odległości 300 µm od centrum [11]. <p>Późniejsze modyfikacje dotyczące protokołu laseroterapii w CSME według ETDRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdecydowana przewaga ognisk o średnicy 50 µm, • używanie niskiej mocy lasera – ogniska mają być mniej intensywne, o barwie lekko szarej, • dopuszcza się dodatkowo używanie lasera o barwie żółtej, • wykonanie angiografii fluorescencyjnej jest opcjonalne [11]. <p>Proponowana przez ETDRS technika laserowania obejmuje laseroterapię ogniskowego przecieku przy użyciu następujących ustawień lasera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozmiar znacznika: 50 mikronów; • odległość: 500 mikronów od centrum; • czas ekspozycji: 0,1 sekundy. <p>Należy przy tym unikać zlewnego laserowania na obszarze pęczka tarczowo-plamkowego, jak również laserowania krwotoczków warstwy włókien nerwowych [13].</p> <p>W przypadku rozlanego obrzęku plamki stosuje się metodę <i>grid</i> na obszarze pogrubienia siatkówki z rozlanym przeciekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozmiar znacznika: 50-200 mikronów (zwykle 100 mikronów); • czas ekspozycji: 0,1 sekundy; • moc powodująca niewielkie (do umiarkowanego) zblednięcie siatkówki [27].
Przeciwwskazania	<p>Makulopatia niedokrwienna [15], zmiany neowaskularne w bliskiej odległości od centrum plamki [11], krwawienie pomiędzy siatkówką a ciałem szklistym, blizny naczyńkowo-siatkówkowe o ciemnym zabarwieniu (lub w obrębie 1 DD od centrum plamki) [13].</p>
Działania niepożądane	<p>Laseroterapia nie jest pozbawiona efektów ubocznych. Lovestain-Adrian i wsp. opisywali u około połowy z 221 badanych 5,5 roku po laseroterapii plamki efekty uboczne w postaci niezamierzonego przylaserowania dołka, ubytku w centralnym polu widzenia, upośledzenia widzenia barwnego, zwłóknienia podsiatkówkowego bądź powiększania się blizn po laserze w kierunku dołka, przy czym powikłania te były częstsze u cukrzycy typu 2. Część oczu wydaje się oporna na laseroterapię.</p>

Informacje	Dane
	<p>W badaniu ETDRS stwierdzono, że w 12% oczu pomimo interwencji laserowej dochodziło do pogorszenia widzenia o 15 bądź więcej liter na skali ETDRS po 3 latach obserwacji. U mniej więcej 40% oczu nadal obserwowano pogrubienie centralnej siatkówki po roku od laseroterapii, a w 25% oczu – także po 3 latach. Ponadto tylko w 3% przypadków uzyskano poprawę widzenia o 3 rzędy bądź więcej. Sugerowano, że w szczególności rozlany obrzęk płamki jest oporny na laseroterapię. Po przebadaniu 302 oczu z cukrzycowym obrzękiem płamki Lee i Olk stwierdzili, że ostrość wzroku nie zmieniła się po zmodyfikowanej laseroterapii typu grid u 60,9% chorych, pogorszeniu uległa u 24,6%, zaś zwiększyła się jedynie u 14,5% [27].</p> <p>Do komplikacji związanych z fotokoagulacją można zaliczyć obrzęk płamki nakładający się na już istniejący, odłączenie naczyniówki i zamknięcie kąta przez rotację ciała rzęskowego przy zbyt intensywnej fotokoagulacji, powiększenie się blizn z powodu zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki, pęknięcie błony Brucha (w przypadku zastosowania małych przypaleń o zbyt dużej mocy), neowaskularyzację podsiatkówkową (jako wynik uszkodzenia błony Brucha), błonę nasiatkówkową, rzadziej zwłóknienie podsiatkówkowe, neuropatię nerwu wzrokowego, przejściowe zjawisko olśnienia, fotopsję oraz nasilenia zaburzeń widzenia barwnego (niebiesko-żółte [15] oraz wystąpienie włóknienia podsiatkówkowego lub powiększenia się blizn, które mogą skutkować utratą ostrości wzroku [9].</p>
<p>Status refundacyjny w Polsce</p>	<p>Fotokoagulacja laserowa wykorzystywana w leczeniu pacjentów z DME jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (ambulatoryjnego) w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): grupy B94 i Z48 [2, 41].</p>

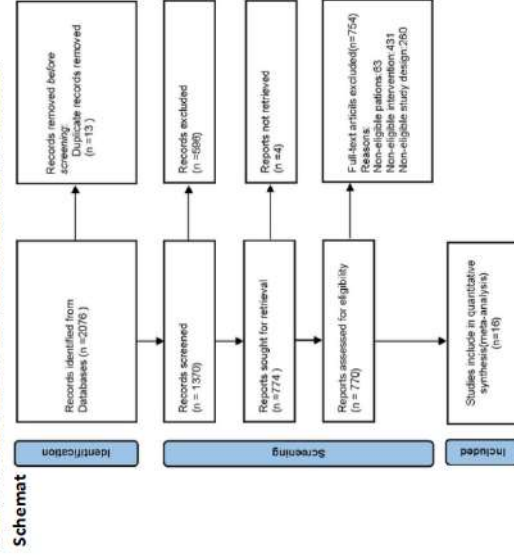
1.3. Opublikowany przegląd systematyczne: *Wang 2022*

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTMiT zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Wang 2022* [39], spełniający predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania (PICOS), w którym przedstawiono ocenę skuteczności brolicuzumabu oraz innych leków anty-VEGF (faricymabu, afliberceptu, konberceptu, ranibizumabu, bewacyzumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

Uwzględniony przegląd systematyczny *Wang 2022* charakteryzował się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w Tabeli 10). Opis metodyki, kryteriów selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionego przeglądu systematycznego uwzględniono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego: Wang 2022 [39]

Przełgąd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2022 [39]</p> <p>Źródło finansowania: <i>Changzhou Municipal Health Commission Major Project</i> (ZD201712)</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przełgąd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową dotyczący oceny skuteczności klinicznej 6 leków z grupy anty-VEGF w leczeniu DME</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, przełgąd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lutego 2022 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci ze zmiennym obrzękiem płamki (DME) w przebiegu cukrzycy typu I lub II wymagających terapii anty-VEGF</p> <p>Intencje: brolucizumab (L), ranibizumab (R), aflibercept (A), konbercept, bewaczuzumab (B) oraz faricimab (F)</p> <p>Komparatory: ww. leki porównywane względem siebie</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana BCVA: średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) względem wartości wyjściowej; Zmiana CMT: średnia zmiana grubości centralnej płamki żółtej (CMT) mierzona za pomocą optycznej tomografii koherentnej (OCT) względem wartości wyjściowej. <p>Okres obserwacji (follow-up): powyżej 6 miesięcy</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Randomizowane kontrolowane badania kliniczne Przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP oraz Wanfang Słowa kluczowe: brak danych Język: brak zawężenia Kryteria wykluczenia: badania retrospektywne, badania zawierające niekompletne dane oraz niejasne wskaźniki; badania oceniające zastosowanie terapii skojarzonej oraz kortykosteroidów, czy laseroterapii 	<p>Włączone badania:</p> <p>Łącznie do niniejszego przeglądu włączono 16 badań RCT (EKinci 2014, Alexandros 2020, Fouda 2017, Khaled 2020, DRCRnet2015, Nepomuc 2013, Qs 2020, Vader 2020, Wiley 2016, Sherhm 2021, DuanMM 2016, KESTREL, KITE, Jayashree 2019, YOSEMITE 2022 oraz RHINE 2022).</p> <p>Piętnaście badań było badaniami dwuramiennymi, a jedno badanie było badaniem trójramiennym. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy w przypadku sześciu badań (Khaled 2020, Qinsy 2020, Vader 2020, Shenhm 2021, DuanMM 2016 oraz Jayashree 2019), a dla pozostałych (EKinci 2014, Alexandros 2020, Fouda 2017, Nepomuc 2013, Wiley2016, YOSEMITE 2022) wynosił ponad sześć miesięcy. Czas najbliższy 12. miesiącom przyjęto jako punkt końcowy okresu obserwacji.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (KESTREL, KITE) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników dot. skuteczności. Pozostałe badania zostały wyłączone z raportu na etapie selekcji po tytułach i abstraktach lub na etapie pełnych tekstów z powodu nieadekwatnej grupy kontrolnej.</p>



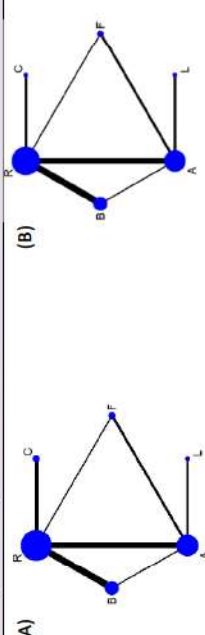
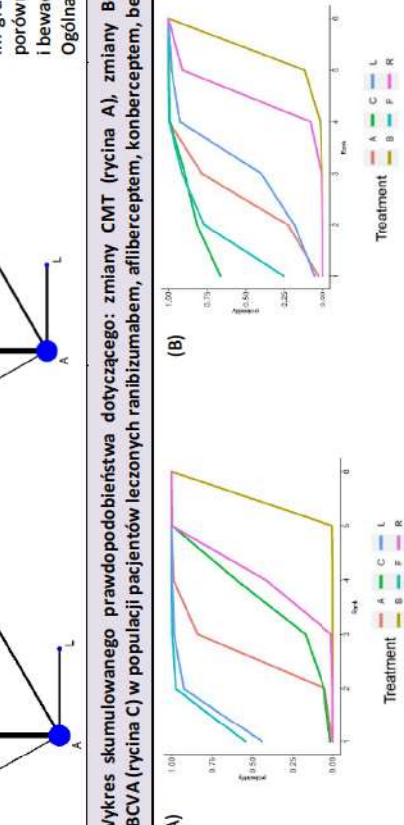
Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p data-bbox="310 693 357 1155">Sieć dostępnych danych w zakresie oceny dla: zmiany CMT (rycina A) oraz zmiany BCVA (rycina B) w populacji pacjentów leczonych ranibizumabem, afliberceptem, konberceptem, brolucizumabem, brolucizumabem oraz faricimabem</p>		<p data-bbox="373 1638 568 1927">Punkty na rycinach wskazują poszczególne interwencje (A: Aflibercept B: Bwacyzumab R: Ranibizumab C: Konbercept L: Brolucizumab F: Faricimab). Im większy punkt, tym więcej pacjentów otrzymuje dany lek. Linia prosta wskazuje bezpośrednie porównanie między dwoma lekami. Im grubsza linia, tym większa liczba badań, w których oba leki były bezpośrednio porównywane, przy czym najwięcej porównań odnotowano między ranibizumabem i bwacyzumabem (6 badań). Ogólna heterogeniczność badań uwzględnionych w metaanalizie była niska ($I^2 = 0$).</p>
	<p data-bbox="373 693 422 1155">Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa dotyczącego: zmiany CMT (rycina A), zmiany BCVA (rycina B) oraz wykres mieszany skuteczności skumulowanej: CMT i BCVA (rycina C) w populacji pacjentów leczonych ranibizumabem, afliberceptem, konberceptem, brolucizumabem, brolucizumabem oraz faricimabem</p>		
			
	<p data-bbox="500 693 548 1155">Wyniki</p>		
			<p data-bbox="563 693 618 1927">(A) Skuteczność w zakresie redukcji (zmniejszenia) CMT względem wartości wyjściowych, klasyfikowano według skumulowanego prawdopodobieństwa → Ranking terapii: Faricimab (0,9) > Brolucizumab (0,87) > Aflibercept (0,58) > Konbercept (0,37) > Ranibizumab (0,29) > Bwacyzumab (0). Oceniana interwencja jest na drugim miejscu w rankingu dla oceny CMT; nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między faricimabem, konberceptem i brolucizumabem. (B) Skuteczność w zakresie poprawy BCVA względem wartości wyjściowych, również sklasyfikowano według skumulowanego prawdopodobieństwa → Ranking terapii: Konbercept (0,87) > Faricimab (0,79) > Aflibercept (0,61) > Brolucizumab (0,51) > Ranibizumab (0,2) > Bwacyzumab (0,02). Oceniana interwencja jest na czwartym miejscu w rankingu dla BCVA; nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między konberceptem i faricimabem, afliberceptem, brolucizumabem. (C) Podczas pomiaru dwóch wskaźników (CMT i BCVA) w tym samym czasie bwacyzumab został użyty jako punkt odniesienia, względna zmiana CMT została wykorzystana jako odcięta, a BCVA względem tej zmiennej została użyta jako rzędna. Najbardziej skutecznej terapią w leczeniu DME okazała się terapia faricimabem.</p>
	<p data-bbox="626 693 675 1155">Wnioski</p>		
			<p data-bbox="690 693 745 1927">Jest to pierwsza metaanaliza NMA porównująca skuteczność sześciu leków anti-VEGF w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. Autorzy przeglądu Wang 2022 wskazują, że ogólna heterogeniczność włączonych do NMA badań była niska ($I^2=0%$) → brak znaczącej heterogeniczności pomiędzy badaniami – dwa badania (KITE, KESTREL) porównywały bezpośrednio brolucizumab względem afliberceptu, wskazując na zbliżoną poprawę w zakresie BCVA, wnioskowanie zbieżne z wynikami NMA (wyniki zgodne z AKL wnioskodawcy). Faricimab był terapią, która uzyskała pierwsze miejsce w rankingu ocenianych terapii w poprawie CMT i BCVA. Przy czym, nie wykazano statystycznej istotności faricimabu względem brolucizumabu. Ograniczenia przeglądu to m.in. brak oceny punktów dot. bezpieczeństwa, a także różnice w jakości analizowanych badań. Autorzy wskazują również na brak całkowitego ujednoczenia uwzględnionego okresu obserwacji.</p>

Tabela 10 Skala AMSTAR 2 (Wang 2022)

Domeny	Wang 2022
1. Czy pytanie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	NIE (nie podano słów kluczowych)
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias, RoB</i>) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne

1.4. Weryfikacja rocznej liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku

Weryfikacja rocznej liczebności populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość populacji docelowej, która może zostać objęta leczeniem w programie lekowym B.120 w 2022 roku i w kolejnych dwóch latach (2023-2024) na podstawie opinii eksperta klinicznego udzielonej w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby przedłożonej analizy wpływu na budżet dla leku Beovu.

Tabela 11. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii eksperta klinicznego uwzględniona w BIA

Prognozowana liczba chorych z DME objętych leczeniem w ramach programu B.120		
2022 rok	2023 rok	2024 rok
4 500	7 500	12 000

Wg danych NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczących kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70 od stycznia do czerwca 2022 roku objętych leczeniem było **3 479** chorych z DME [37]. Należy się zatem spodziewać, iż liczebność populacji dla pełnego roku będzie wyższa niż obecnie.

Tabela 12. Dane NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczące kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70 [37]

Nazwa programu	Produkt rozliczeniowy	Liczba osób objętych programem od 01-06.2022
B.120 LECZENIE CHORYCH NA CUKRZYCOWY OBRZĘK PŁAMKI (DME)	BEVACIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3 069
	AFLIBERCEPTUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	369
	RANIBIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	18
	DEXAMETHASONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MCG	23
Łącznie		3 479

Biorąc pod uwagę liczebność populacji za I półrocze 2022 roku (3 479) oraz prognozowaną wielkość populacji dla 2022 roku przedstawioną w analizie Wnioskodawcy (4 500) można stwierdzić, iż przedstawione prognozy dla 2022 są realne i na koniec roku zostanie osiągnięta wskazana liczba chorych objętych programem dla DME.

Weryfikacja udziałów w rynku

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki – Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasza [2] 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%. Biorąc pod uwagę powyższe wartości w tabeli poniżej przedstawiono skalkulowane średnie udziały w rynku wraz z określeniem zakresu minimalnego oraz maksymalnego, które wykorzystane zostały w przedłożonej analizie wpływu na budżet.

Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Leczenie	Stan aktualny, scenariusz "istniejący" – opinia eksperta			Udział na podstawie danych NFZ za I półrocze 2022
	średnia	min	max	
Bewacyzumab	45,0%	50,0%	40,0%	88,2%
Aflibercept	37,5%	34,1%	40,9%	10,6%
Ranibizumab	12,5%	11,4%	13,6%	0,5%
Deksametazon	5,0%	4,5%	5,5%	0,7%
Brolucizumab	0,0%	0,0%	0,0%	-
Łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100%

Biorąc pod uwagę dostępne dane NFZ za I półrocze 2022 roku docelowy udział leków stosowanych w ramach programu B.120 wskazywany przez eksperta medycznego i wykorzystany w przedłożonej analizie wpływu na budżet nie został jeszcze osiągnięty. Ekspert kliniczny wskazuje, że bazując na doświadczeniu z programem lekowym dla wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) okuliści będą włączali pacjentów do programu dla DME bardziej efektywnie. Równocześnie należy zauważyć, że w początkowym okresie większość pacjentów leczona jest terapią bewacyzumabem (pierwszej linii). Dopiero zastosowanie minimum 5 dawek i nieskuteczność tego leczenia pozwala na zastosowanie leków w drugiej linii. Z tego względu uwzględnienie danych NFZ dla niepełnego roku nie będzie pokazywać docelowej wielkości udziałów jaką będą chcieli uzyskać okuliści kwalifikujący pacjentów do programu lekowego. **Zasadnym wydaje się zatem uwzględnienie udziałów w rynku zaproponowanych przez eksperta klinicznego.**

SPIS TABEL

Tabela 1. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [30]	12
Tabela 2. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji	13
Tabela 3. Zidentyfikowane wskaźniki epidemiologiczne dla DME	13
Tabela 4. Rozkład HbA1c w populacji pacjentów z cukrzycą	14
Tabela 5. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [30, 2].....	15
Tabela 6. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji	15
Tabela 7. Charakterystyka technologii alternatywnej: deksametazon (Ozurdex®) [8].....	16
Tabela 8. Charakterystyka technologii alternatywnej: laseroterapia	18
Tabela 9. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego: Wang 2022 [39].....	21
Tabela 10 Skala AMSTAR 2 (Wang 2022)	23
Tabela 11. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii eksperta klinicznego uwzględniona w BIA.....	24
Tabela 12. Dane NFZ za I półrocze 2022 r. dotyczące kosztów leczenia w programie lekowym B.120/B.70 [37].....	24
Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	24

REFERENCJE

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Beovu, brolicizumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.- strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6987-223-2020-zlc>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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_BI_P_REOPTR.pdf
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.25.2017: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/085/AWA/085_AWA_4351_25_2017_LUCENTIS_DME_2017.09.08.pdf
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eylea (aflibercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.41.2016: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/224/AWA/224_AWA_OT-4351-41_Eylea%20DME.pdf
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
6. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Leśniak W, i in. Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration - results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Endokrynologia Polska*. 2014;y; 65(3):158–168.
7. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, i in. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (London, England)*. 1999;ad; 13 (Pt 2):160–165.
8. Charakterystyka Produktu leczniczego Ozurdex®, EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.11.2022]
9. Das A, Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*, 2015, 122(7):1375–1394, <https://louisvilleeyedocs.com/wp-content/uploads/pdf/Diabetic-Macular-Edema-Pathophysiology-and-Novel-Therapeutic-Targets.pdf> [dostęp: 30.11.2022].
10. Falavarjani KG, Khadamy J, Karimi Moghaddam A, Karimi N, Modarres M. (2015) Posterior sub-tenon's bevacizumab injection in diabetic macular edema; a pilot study. *Saudi J Ophthalmol* 29(4):270–273.
11. Gawęcki M, Fotokoagulacja laserowa czy terapia doszkliskowa – dylematy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, *OphthaTherapy*, 2014, 1(2): 68-75, http://croo.nazwa.pl/opht/2014/02-2014/OPHT_2-2014_Fotokoagulacja%20laserowa.pdf [dostęp: 30.11.2022]
12. <http://www.diabetica.com.pl/aktualnosci-artykuly/item/2-dlaczego-cukrzyca-jest-krytycznym-czynnikiem-ryzyka-dla-pad>
13. ICO, Update 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care, <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> [dostęp: 30.11.2022]
14. Instytut Arcana a Certara Company, Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertem klinicznym w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Beovu® (brolicizumab), Kraków 2022 (praca nieopublikowana)
15. Jamroz-Witkowska A, Grabska-Liberek I, Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej, *Postępy Nauk Medycznych* 6/2009, Czytelnia Medyczna BORGIS, <https://www.czytelniamedyczna.pl/3135.laseroterapia-w-retinopatii-cukrzycowej.html> <https://www.czytelniamedyczna.pl/3135.laseroterapia-w-retinopatii-cukrzycowej.html> [dostęp: 30.11.2022]
16. Kapur et al. *International Journal of Retina and Vitreous* (2022) 8:2: <https://doi.org/10.1186/s40942-021-00343-3>
17. Klein R, Moss SE, Klein BE, i in. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;ae; 96(10):1501–1510.
18. Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, i in. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *VIA MEDICA* 2014. 3(3):92–99.
19. Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Letow, J., Wolpers, C., Pascual-Camps, I., Holz, F. G. and Finger, R. P. (2019) Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 12, pp. 12.

20. López IM, Díez A, Velilla S, i in. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiology*. 2002;ac; 9(3):205–214.
21. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar;96(3):345-9. doi: 10.1136/bjo.2011.204040.
22. Ministerstwo Zdrowia, Światowy Dzień Walki z Cukrzycą 2021: <https://www.gov.pl/web/psse-siedlce/swiatowy-dzien-walki-z-cukrzyca-2021>.
23. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [data dostępu: 22.04.2021 r.]
24. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36_-_sprawozdanie_z_przeprowadzonej_kontroli_wdkru.7300.49.2017.pdf
25. 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-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r>
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
27. Patryn E, Cukrzycowy obrzęk płamki. Przegląd metod postępowania, „Przegląd Okulistyczny” 2009, nr 5 (31), s. 1- https://www.przegladowokulistyczny.pl/cukrzycowy_obrzek_plamki [dostęp: 30.11.2022]
28. PTD, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Current Topics in Diabetes* 2022, 2 (1): 1-134.
29. PTO, Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku płamki, 2017, <https://pto.com.pl/wytyczne?page=3> [dostęp: 30.11.2022]
30. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Warszawa 2016.
31. Rekomendacja nr 56/2017 Prezesa AOTM z dnia 19 września 2017 r: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/085/REK/RP_56_2017_Lucentis.pdf
32. Rękas M. O zdrowiu cukrzycowy obrzęk płamki. Program, który ratuje wzrok. Wywiad Katarzyny Pinkosz z prof. Markiem Rękasem, konsultantem krajowym w dziedzinie okulistyki. *Do rzeczy, tygodnik Lisickiego*, 50/2021.
33. 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.
34. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Cukrzyca w liczbach: <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/cukrzyca-w-liczbach>
35. Sieradzki J, Koblak T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *VIA MEDICA* 2008. 9(3-4):132–139.
36. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/01/Zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-z-cukrzyca-2021.pdf>
37. Uchwała Nr 19/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv.6608.html>
38. 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.).
39. Wang Xianhuai, Guo Xinyu, Li Tianhui, Sun Xincheng. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis. medRxiv 2022.06.09.22276181; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.09.22276181>
40. Wong TY, Klein R, Islam FMA, i in. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;ab; 141(3):446–455.
41. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ 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-12022dsoz,7474.html>