

Analiza problemu decyzyjnego dla  
produktu leczniczego Ozurdex®  
(deksametazon) w leczeniu  
zaburzeń widzenia spowodowanych  
cukrzycowym obrzękiem plamki  
(DME)

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, styczeń 2016



## SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów .....	5
Streszczenie.....	7
Cel analizy .....	7
Populacja.....	7
Rozpoznanie i leczenie .....	7
Interwencja .....	7
Interwencja alternatywna .....	8
Wyniki zdrowotne .....	8
1. Cel i metodyka .....	9
2. Populacja .....	10
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	10
2.2. Definicje.....	10
2.3. Etiologia i patogenezę .....	12
2.4. Rozpoznanie .....	13
2.5. Obraz kliniczny.....	15
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie.....	15
2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	15
2.7.1. Zapadalność, rozpowszechnienie .....	15
2.7.1. Umieralność i śmiertelność/przeżywalność.....	17
2.8. Leczenie.....	17
<b>2.8.1. Praktyka kliniczna .....</b>	<b>17</b>
<b>2.8.2. Wytyczne praktyki klinicznej .....</b>	<b>21</b>
3. Interwencja oceniana .....	26
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	26
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania .....	26
3.1.2. Wskazanie do stosowania.....	27
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania .....	27
3.1.4. Szczególne grupy pacjentów.....	27
3.1.5. Przeciwwskazania .....	28
3.1.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	28

3.2. Rekomendacje refundacyjne oraz status finansowania ocenianej interwencji .....	29
3.3. Ozurdex® a niezaspokojona potrzeba medyczna ( <i>unmet need</i> ) .....	32
4. Interwencje opcjonalne.....	34
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych .....	34
4.1.1. Triamcynolon .....	36
4.1.1. Obserwacja (strategia <i>watch and wait</i> ) .....	37
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce .....	37
5. Wyniki zdrowotne .....	39
6. Typ badania .....	40
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....	41
8. Załącznik - Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - źródła .....	42
9. Piśmiennictwo .....	43
10. Spis tabel .....	46
11. Spis rysunków .....	47

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Przegląd badań epidemiologicznych</li> <li>• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji</li> <li>• Charakterystyka interwencji i komparatorów</li> <li>• Opracowanie schematu PICO(S)</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Przegląd badań epidemiologicznych</li> <li>• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji</li> <li>• Charakterystyka interwencji i komparatorów</li> <li>• Opracowanie schematu PICO(S)</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Koordynator prac</li> <li>• Nadzór merytoryczny</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2016 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Allergan Sp. z o.o.

## INDEKS SKRÓTÓW

ACIOL	Oczy ze sztuczną soczewką przedniokomorową (ang. anterior chamber intraocular lens)
ADS	Australian Diabetes Society
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AFL	angiografia fluoresceinowa
AMD	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration)
AOA	American Optometric Association
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BRVO	Branch retinal vein occlusion
BVA	Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA	Canadian Diabetes Association
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CFT	Central foveal thickness
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ciDME	center-involving diabetic macular edema
CMT	Central Macular Thickness
COS	Canadian Ophthalmological Society
CRT	central retinal thickness
CRVO	Central retinal vein occlusion
CSME	clinically significant macular edema
DEX	deksametazon
DD	disk diameter
DME	Diabetic macular edema
DOG	Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
DR	diabetic retinopathy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	fluorescein angiography
FAZ	foveal avascular zone
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FK	fotokoagulacja
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICO	International Council of Ophthalmology
ILM	internal limiting membrane
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

OCT	optical coherence tomography
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PRN	pro re nata – w razie potrzeby
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RCO	Royal College of Ophthalmologists
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VA	visual acuity
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex® w ramach programu lekowego "Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)" (ICD-10 H 35.8). Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest deksametazon. Lek będzie stosowany w postaci implantu do ciała szklistego.

### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki. DME (ang. *diabetic macular edema*) jest powikłaniem retinopatii cukrzycowej, które może występować zarówno w stadium nieproliferacyjnej, jak i proliferacyjnej postaci tej choroby. Cukrzycowy obrzęk plamki definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze około 1 DD (średnica tarczy nerwu wzrokowego, disc diameter) od centrum plamki.

Najbardziej istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju DME są: stan po operacji zaćmy cukrzycowej, wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe, leczone analogami prostaglandyn, długi czas trwania cukrzycy, ale także otyłość, miażdżyca, niedokrwistość czy zaburzenia krzepliwości krwi. Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki są: pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych i widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem.

Nieleczony obrzęk plamki prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia widzenia, a jego rozlana postać nawet do całkowitej ślepoty. Cukrzycowy obrzęk plamki stanowi w krajach rozwijających się główną przyczynę utraty wzroku u młodych dorosłych, dotykając ponad 10% pacjentów z cukrzycą typu 1 i niemal 30% chorych z cukrzycą typu 2. 1-3% ogółu pacjentów z cukrzycą cierpi dotkniętych jest utratą wzroku z powodu DME. Szacuje się, że ponad 15 tys. osób z DME w Polsce (w tym ponad 1500 pacjentów z brakiem możliwości poddania się leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami oraz ponad 5200 chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami) kwalifikuje się do terapii z udziałem produktu leczniczego Ozurdex®.

### Rozpoznanie i leczenie

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego wśród badań odgrywających kluczową rolę w rozpoznaniu analizowanej jednostki chorobowej, a tym samym koniecznymi do przeprowadzenia przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem w postaci implantu do ciała szklistego, wymienić należy: badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, tonometrię (pomiar ciśnienia śródgałkowego), biomikroskopię (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej), oftalmoskopię (badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic), OCT (optyczna koherentna tomografia), fotografię dna oka oraz angiografię fluoresceinową (w sytuacji braku wystąpienia przeciwwskazań).

Celem leczenia cukrzycowego obrzęku plamki jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Według dostępnych źródeł (wytyczne, m.in. Polskiego Towarzystwa Okulistycznego opublikowane w 2014 r. czy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2015r., opinie ekspertów) w ramach leczenia DME stosuje się: laseroterapię (fotokoagulacja plamki ogniskowa lub typu „grid”), kortykosteroidoterapię miejscową, terapię anty-VEGF, witrektomię ora terapie złożone.

### Interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Ozurdex®, którego substancją czynną jest deksametazon (w postaci implantu do ciała szklistego), który należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne. Deksametazon jest silnie działającym kortykosteroidem. Powstrzymuje procesy zapalne, działając przeciwobrzękowo, zmniejszając odkładanie fibryny, przepuszczalność naczyń kapilarnych i migrację komórek fagocytarnych w odpowiedzi na bodziec zapalny. Ozurdex® wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych z: (1) 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; (2) obrzękiem plamki spowodowanym

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

niedrożnością gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) oraz (3) zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej.

Zalecaną dawką preparatu Ozurdex® jest jeden implant (zawierający 700 µg deksametazonu) podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i/lub zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach ( [REDACTED] ). Produkt leczniczy Ozurdex® to jednorazowy implant w aplikatorze stosowany wyłącznie do ciała szklistego. Każdy aplikator może zostać użyty do leczenia tylko jednego oka. Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w kontrolowanych warunkach. Przez 3 dni przed wstrzyknięciem pacjent powinien stosować codziennie krople do oczu ze środkiem przeciwbakteryjnym.

Odnaleziono 4 rekomendacje/stanowiska dotyczących finansowania deksametazonu w postaci implantu w analizowanej populacji: 3 pozytywne (SMC, HAS, NICE) i jedną negatywną (PBAC).

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, którzy uznani są za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu, deksametazon podawany w postaci implantu do ciała szklistego, dobrze wpisuje się w priorytety zdrowotne, które oprócz poprawy mierzalnych wyników leczenia, stanowiących ocenę skuteczności terapii, obejmują również troskę o utrzymanie poziomu a w razie konieczności również poprawę jakości życia pacjentów z cukrzycą. Produkt leczniczy Ozurdex® stanowi niezwykle wartościową opcję terapeutyczną, poprawiającą w krótkim czasie ostrość widzenia w analizowanej populacji pacjentów, przyczyniając się tym samym do zaspokojenia potrzeby medycznej jaką do tej była ograniczona dostępność do skutecznych i bezpiecznych leków w analizowanej grupie chorych.

### Interwencja alternatywna

Potencjalnymi komparatorami dla ocenianej interwencji są: inne steroidy (triamcynolon, fluocynolon) oraz leki z grupy anti-VEGF (ranibizumab, bewacyzumab, aflibercept i pegaptanib). W celu wyłonienia najbardziej adekwatnych komparatorów analizowano: polską praktykę kliniczną, polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, zarejestrowane wskazanie, status refundacyjny, dostępność badań klinicznych oraz opinię ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, stan finansowania technologii opcjonalnych, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji terapeutycznych, dostępność badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych, uznano, iż komparatorami dla ocenianej interwencji (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowego) w analizowanym wskazaniu jest lek z tej samej grupy (kortykosteroid) – triamcynolon oraz obserwacja (strategia *watch and wait*).

### Wyniki zdrowotne

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej implantu deksametazon podawanego do ciała szklistego, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki. Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, dostępności danych odnośnie poszczególnych efektów zdrowotnych we włączonych badaniach oraz opinii ekspertów medycznych w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe: (1) w ramach oceny skuteczności: poprawa BCVA (% pts z  $\geq 15$  literowa,  $\geq 10$  literowa poprawą ostrości widzenia względem wartości wyjściowych), ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA  $\geq 20/40$  wg tablic Snellena), redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych, czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA, jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 oraz (2) bezpieczeństwa: przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), AEs ogółem, oczne AEs, ciężkie AEs, parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP  $\geq 25$  mmHg, itp.), zaćma i zgony.

Oceniane punkty końcowe były analizowane w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy, [REDACTED].



## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ozurdex®. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest deksametazon. Lek będzie stosowany w postaci implantu do ciała szklistego.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Allergan Sp. z o.o..

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Ozurdex® (substancja czynna: deksametazon; implant do ciała szklстого w aplikatorze), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)” (ICD-10 H 35.8) [5].

Populację docelową analizy klinicznej dla deksametazonu implantowanego do ciała szklстого, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex® [6] oraz wyżej wymienionego programu lekowego [5] stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [6].

Docelowa populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)” (ICD-10 H 35.8) [5], tj.

Pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki:

- a) uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami, uwzględniając leczenie ranibizumabem, afliberceptem i fotokoagulacją laserową lub
- b) niemogących poddać się takiemu leczeniu,

przy spełnieniu łącznie poniższych kryteriów:

- 1) wiek  $\geq$  18. roku życia;
- 2) zdiagnozowana cukrzyca 1 lub 2 typu;
- 3) obrzęk plamki związany z retinopatią cukrzycową;
- 4) ostrość wzroku po korekcji (BCVA) na poziomie 34-70 liter ETDRS lub 0,1-0,5 na tablicy Snellena) w oku z DME;
- 5) grubość centralnej części siatkówki minimum 275  $\mu$ m;
- 6) zgoda pacjenta na doszklstkową terapię implantem.

### 2.2. Definicje

Cukrzycowy obrzęk plamki jest powikłaniem retinopatii cukrzycowej, powodującym pogorszenie widzenia centralnego, związanego z czytaniem i ostrym widzeniem. Może występować zarówno w stadium nieproliferacyjnej, jak i proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej [7].

Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze około 1 DD (średnica tarczy nerwu wzrokowego, *disc diameter*) od centrum plamki [8, 9].

DME jest pojęciem węższym niż makulopatia cukrzycowa i może dojść do niego w przebiegu makulopatii. Makulopatia jest objawem retinopatii cukrzycowej i jest najważniejszą przyczyną utraty widzenia w populacji osób chorujących na cukrzycę. Przerwanie bariery krew-siatkówka doprowadza do zwiększonej przepuszczalności naczyń i gromadzenia się surowiczego płynu i lipidów w plamce, prowadząc do pogorszenia widzenia [8].

Definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki została wprowadzona w celu charakterystyki stopnia zaawansowania zmian oraz ustalenia wskazań do laseroterapii.

Zgodnie z ETDRS klinicznie znamieny obrzęk plamki ma miejsce w sytuacji wystąpienia:

- obrzęku siatkówki w obszarze do 500  $\mu\text{m}$  od centrum dołeczka;
- wysięków twardych zlokalizowanych w odległości mniejszej niż 500  $\mu\text{m}$  od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500  $\mu\text{m}$ ;
- obrzęku siatkówki zajmującego obszar przynajmniej 1 DD jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka [8].

Inną klasyfikację cukrzycowego obrzęku plamki w oparciu o wytyczne PTO przedstawiono poniżej:

- ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, zwłaszcza mikrowłośniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających granice obrzęku;
- rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrowłośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym. Ma on z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków;
- cystoidalny (torbielowaty) obrzęk często związany z rozlanym obrzękiem gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie splotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu;
- mieszany - łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego [8].

Niekiedy w obrębie cukrzycowego obrzęku plamki wyróżnia się również następujące postaci:

- niedokrwienny, spowodowany okluzją naczyń około dołkowych powodujący poszerzenie strefy FAZ. Z reguły FAZ ma obszar 350-750  $\mu\text{m}$ , a w niedokrwiennym obrzęku często podwaja swój zasięg;
- wysiękowy;
- mieszany;
- obrzęk plamki wywołany obecnością trakcji szkliskowo-siatkówkowych [8].

W tabeli poniżej przedstawiono Międzynarodową Klasyfikację Cukrzycowego Obrzęku plamki, w oparciu o zalecenia *International Council of Ophthalmology* oraz *American Academy of Ophthalmology* [9].

**Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki (opracowana na podstawie zaleceń International Council of Ophthalmology oraz American Academy of Ophthalmology) [9]**

Cukrzycowy obrzęk plamki - DME	Objawy oftalmoskopowe
Brak obrzęku plamki	Brak pogrubienia siatkówki czy wysięków twardych w obszarze tylnego bieguna
Obecny DME	Pogrubienie struktur siatkówki lub wysięki twarde w obszarze tylnego bieguna
Klasyfikacja stosowana w przypadku stwierdzenia cukrzycowego obrzęku plamki	
Łagodny	Pogrubienie struktur siatkówki lub wysięki twarde w obszarze tylnego bieguna występujące poza centralnym obszarem plamki (wielkość ok. 1 mm)
Średniozaawansowany	Pogrubienie struktur siatkówki lub wysięki twarde w centralnym obszarze plamki występujące poza dołeczkiem
Ciężki	Pogrubienie struktur siatkówki lub wysięki twarde w obszarze centralnym plamki z zajęciem dołeczka

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyną cukrzycowego obrzęku plamki jest nagromadzenie płynu w obrębie warstw centralnych siatkówki na skutek przecieku z mikronaczyń jako wynik uszkodzenia bariery krew-siatkówka. Może pojawiać się na każdym etapie retinopatii cukrzycowej (*diabetic retinopathy* – DR) i wysiękowego AMD (wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – ang. *age-related macular degeneration*) [10, 11, 12, 13].

Istotną rolę w patogenezie DME odgrywa hipoksja. Wytwarzanie naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) jest pod kontrolną genu wrażliwego na niedotlenienie. Poziomy VEGF są podwyższone w hipoksji i ischemii siatkówki. Również hipoglikemia powoduje zwiększenie stężenia VEGF, zanim jeszcze pojawią się objawy ischemii, stąd w siatkówce osób z cukrzycą VEGF występuje w większym stężeniu [10, 14, 15].

#### Czynniki systemowe sprzyjające rozwojowi DME

Kontrola czynników ogólnych ma znaczący wpływ na częstość występowania DME u pacjentów z cukrzycą. Zarówno w przypadku cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2 wysokie wartości HbA1c wiążą się z częstszym występowaniem DME. Są one również skojarzone z koniecznością wykonywania zabiegów laseroterapii. Podobnie osoby ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym obciążone są większym ryzykiem występowania DME. Kluczową rolę odgrywa również kontrola gospodarki lipidowej. Wysokie stężenie lipidów osocza może pośrednio zwiększać ryzyko utraty widzenia z powodu DME, redukcja stężenia lipidów osocza zaś może zmniejszyć ryzyko występowania wysięków twardych. U pacjentów z normalnym stężeniem lipidów obserwuje się lepszą reakcję siatkówki na fotokoagulację ogniskową lub typu „grid” [15].

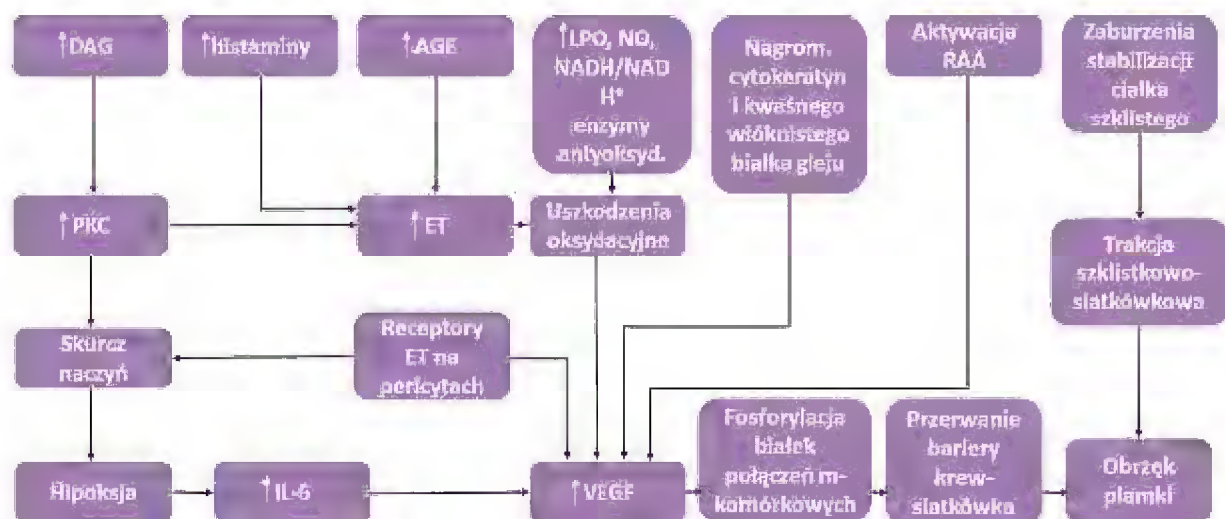
Wśród innych czynników ryzyka rozwoju DME wymienić należy:

- stan po operacji zaćmy cukrzycowej;
- wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe, leczone analogami prostaglandyn;
- długi czas trwania cukrzycy;

- otyłość;
- miażdżyca;
- niedokrwistość;
- zaburzenia krzepliwości krwi;
- proteinuria i nefropatia cukrzycowa;
- ciąża;
- ostre infekcje;
- stres [16].

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat obrazujący patofizjologię DME.

Rysunek 1. Schemat obrazujący patofizjologię DME [11]



AGE – zaawansowane produkty końcowe; DAG – diacylglicerol; ET – endotelina; IL-6 – Interleukina 6; LPO – lipooksygenaza; NAD – dwunukleotyd nikotynoamidoadeniny; NO – tlenek azotu; PKC – kinaza białkowa C; PPVP – tylna przedkorowa kleszeń ciała szklistego; RAS – układ renina-angiotensyna; VEGF – śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń

## 2.4. Rozpoznanie

### Badania diagnostyczne w DME

Pierwsze profilaktyczne badanie okulistyczne z oceną dna oczu po rozszerzeniu źrenicy (oftalmoskopia) należy przeprowadzić w momencie rozpoznania cukrzycy, zwłaszcza cukrzycy typu 2 (cukrzyca dorosłych). Czułość samego rozpoznawania DME tą metodą nie ustępuje metodom obrazowym, ale nie daje możliwości oceny ilościowej. W cukrzycy typu 1 bardzo rzadko spotyka się zmiany w ciągu pierwszych 5 lat choroby, w stadium późniejszym mogą już rozprzestrzeniać się bardzo szybko. DME można szybko zdiagnozować dzięki badaniu OCT (ang. *optical coherence tomography*, optyczna koherentna tomografia - obrazowanie centralnej siatkówki). Jest to krótkie i bezbolesne badanie, dzięki któremu centralna część siatkówki (plamka) jest dobrze widoczna i umożliwia ocenę: czy występuje uniesienie siatkówki i jak jest wysokie [15, 17].

Przed powszechnym stosowaniem w okulistyce optycznej koherentnej tomografii (OCT) podstawowym badaniem zlecanym pacjentom z DME była angiografia fluoresceinowa (AFL; ang. *fluorescein angiography, FA*), czyli badanie z podaniem kontrastu do żyły pacjenta [15, 17]. Angiografia ułatwia ocenę ciężkości obrzęku plamki. W niektórych sytuacjach okazuje się niezbędna do prawidłowej diagnostyki i wyboru metod leczenia. W przypadku niedokrwiennego obrzęku plamki umożliwia identyfikację i ocenę stopnia niedokrwienia (poszerzenie strefy beznaczyniowej - FAZ, *foveal avascular zone*). Przede wszystkim jednak ułatwia zaplanowanie i przeprowadzenie klasycznej laseroterapii siatkówki. Pozwala zidentyfikować poszczególne mikrotętniaki jako źródła przecieku i wykonać ogniskową, bezpośrednią ich fotokoagulację. Ponadto można na jej podstawie określić obszary rozlanego obrzęku siatkówki, w którego przypadku stosowana jest laseroterapia typu „grid” [15].

Optyczna koherentna tomografia współcześnie odgrywa główną rolę w diagnostyce i leczeniu DME. Ułatwia jej identyfikację, chociaż nie udowodniono przewagi OCT nad badaniem w obrazie stereoskopowym w samym rozpoznaniu obecności obrzęku. Umożliwia za to ocenę ilościową, czyli określenie grubości siatkówki. Ma to kluczowe znaczenie przy ocenie skuteczności zastosowanej terapii, czyli laseroterapii siatkówki i/lub iniekcji doszkliskowych. Ułatwia także ocenę morfologii obrzęku. Zaproponowano następujący podział DME w zależności od obrazu OCT:

- rozlane pogrubienie siatkówki;
- torbielowaty obrzęk plamki;
- trakcja tylnej granicy ciała szklanego;
- płyn podsiatkówkowy;
- trakcyjne odwarstwienie siatkówki [15].

Ocena morfologiczna pozwala niekiedy określić przyczynę obrzęku i podjąć właściwą decyzję odnośnie jego terapii. Dotyczy to szczególnie traktacji szkliskowo-siatkówkowych, w przypadku których leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru [15].

Według standardów prezentowanych przez *International Council of Ophthalmology* (ICO), do rozpoznania DME konieczna jest trójwymiarowa ocena obszaru dołka przy rozszerzonej źrenicy z wykonaniem „zdjęcia stereo” dna oka. Klinicznie znamieny DME (ang. *clinically significant macular edema, CSME*) w ETDRS opisano jako obrzęk siatkówki zlokalizowany do 500  $\mu\text{m}$  od dołeczka, wysięki twarde w obszarze do 500  $\mu\text{m}$  z towarzyszącym pogrubieniem siatkówki, obrzęk siatkówki o średnicy  $\geq 1$  DD, jeśli którakolwiek jego część znajduje się w obszarze  $\leq 1$  DD od dołeczka [18].

Klinicznie znamieny obrzęk plamki jest diagnozowany na podstawie występowania przynajmniej jednego z następujących objawów:

- obrzęku siatkówki w obszarze 500  $\mu\text{m}$  od centrum dołka;
- wysięków twardych zlokalizowanych w odległości mniejszej niż 500  $\mu\text{m}$  od dołka, z towarzyszącym zgrubieniem (czyli obrzękiem) przyległej siatkówki;
- obrzęku siatkówki zajmującego obszar przynajmniej jednej średnicy tarczy nerwu wzrokowego (około 1500  $\mu\text{m}$ ), jeśli któraś z jego części leży w odległości mniejszej niż średnica jednej tarczy nerwu wzrokowego od centrum dołka [19].

W oparciu o powyższe informacje oraz konsultacje z ekspertami medycznymi [20] ustalono, iż badaniami diagnostycznymi, których przeprowadzenie zalecane jest przed przystąpieniem do leczenia oraz przed włączeniem do programu lekowego z zastosowaniem produktu Ozurdex® są:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- tonometria (pomiar ciśnienia śródgałkowego);

- biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej);
- oftalmoskopia (badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic);
- OCT (optyczna koherentna tomografia);
- fotografia dna oka;
- angiografia fluoresceinowa przy braku przeciwwskazań [5].

## 2.5. Obraz kliniczny

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki są:

- pogorszenie ostrości wzroku;
- falowanie,
- łamanie się linii prostych (podobnie jak w przypadku obrzękiem plamki związanej z wiekiem);
- widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem [17].

Do objawów DME należy zaliczyć także:

- niewyraźne widzenie;
- podwójne widzenie;
- męty w ciele szklistym [21].

## 2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że około połowa pacjentów z DME straci dwie lub więcej linii VA (na tablicy Snellena) w ciągu 2 lat [22]. U 20-30% pacjentów z nieleczoną DME dochodzi do podwojenia kąta widzenia w ciągu 3 lat [23].

Nieleczony obrzęk plamki prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia widzenia, a jego rozlana postać nawet do całkowitej ślepoty [24].

Cukrzycowy obrzęk plamki stanowi w krajach rozwijających się główną przyczynę utraty wzroku u młodych dorosłych, dotykając ok. 12% pacjentów z cukrzycą typu 1 i 28% chorych z cukrzycą typu 2 [25]. 1-3% ogółu pacjentów z cukrzycą cierpi z powodu utraty wzroku z powodu DME [26].

## 2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

### 2.7.1. Zapadalność, rozpowszechnienie

Na cukrzycę choruje w Polsce około 2 mln osób. Powikłania siatkówkowe cukrzycy prowadzące, bez leczenia, do nieodwracalnej ślepoty występują u około 12% chorujących na cukrzycę. Najczęstsze to: obrzęk siatkówki centralnej (obrzęk plamki), zmiany proliferacyjne szklistkowo-siatkówkowe, krwotoki do ciała szklistego i siatkówki, a także trakcyjne odwarstwienie siatkówki [60].

W tabeli poniżej zestawiono odnalezione wskaźniki epidemiologiczne dotyczące DME.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dotyczące DME

Źródło	Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość
Wytyczne PTO [8]	DME-zachorowalność	14% chorych na cukrzycę
Chen 2010 [46]	DME- zachorowalność	0,85% do 12,3% chorych na cukrzycę
Yau 2012 [61]	DME-zachorowalność	6,81% chorych na cukrzycę (wiek 20-79 lat)
Yau 2012 [61]	DR / DME zachorowalność	DR: 34,6% chorych na cukrzycę DME: 23% chorych na DR
Kanclerz 2011 [11]	CSDME (clinically significant diabetic macular edema) zachorowalność	6-10% pacjentów z cukrzycą ( w tym pogorszenie widzenia w przebiegu DME dotyka niewielkiego odsetka (1–3%) populacji pacjentów z cukrzycą)
Stankiewicz 2012 [62]	DME- zachorowalność	1-3% populacji chorych na cukrzycę
Stankiewicz, Spyra 2012 [10]	DME- zachorowalność	3% chorych na cukrzycę
Sieradzka 2006; Yau 2012 [61, 63]	DR / DME zachorowalność	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40% pacjentów z cukrzycą typu 1</li> <li>• 20% pacjentów z cukrzycą typu 2</li> <li>• DME: 23% chorych na DR</li> </ul>
Stankiewicz 2012; Yau 2012 [61, 62]	DR / DME zachorowalność	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DR: 5-8% pacjentów z cukrzycą</li> <li>• DME: 23% chorych na DR</li> </ul>

Oszacowanie liczby pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki kwalifikujących się do leczenia deksametazonem zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® [6] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Populacja pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki kwalifikujących się do leczenia deksametazonem

Parametry	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba osób >18 roku życia ze zdiagnozowaną cukrzycą	6,25%	1 970 806	Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku [64] Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2013 [65]
Cukrzycowy obrzęk płamki (DME)	6,81%	134 212	Yau 2012 [61]
Klinicznie znamienne obrzęki płamki ( istotne zmniejszenie aktywności wzrokowej)	38,90%	52 208	Minassian 2012 [66]
CSDME + pseudofakia	20,0%	10 442	AdBoard
<b>CSDME + niedostateczna odpowiedź na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami</b>	<b>10,0%</b>	<b>5 221</b>	AdBoard
<b>CSDME + brak możliwości poddania się leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami</b>	<b>3,0%</b>	<b>1 566</b>	AdBoard
CSDME + Pseudofakia lub niedostateczna odpowiedź na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami lub brak możliwości poddania się leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami	20% + 80%*(10%+3%)	15 871	Obliczenia własne

Szacuje się, że w Polsce jest około 15 871 osób z DME (w tym ponad 1500 pacjentów z brakiem możliwości poddania się leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami oraz ponad 5200 chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami), które zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® [6] mogą kwalifikować się do leczenia deksametazonem.



Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach analizy wpływu na budżet [59].

### 2.7.1. Umieralność i śmiertelność/przeżywalność

Cukrzycowy obrzęk płamki nie stanowi bezpośredniego zagrożenia życia. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących umieralności oraz śmiertelności pacjentów z DME.

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji kwalifikującej się w skali roku do stosowania produktu leczniczego Ozurdex® w analizowanym wskazaniu zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

## 2.8. Leczenie

### 2.8.1. Praktyka kliniczna

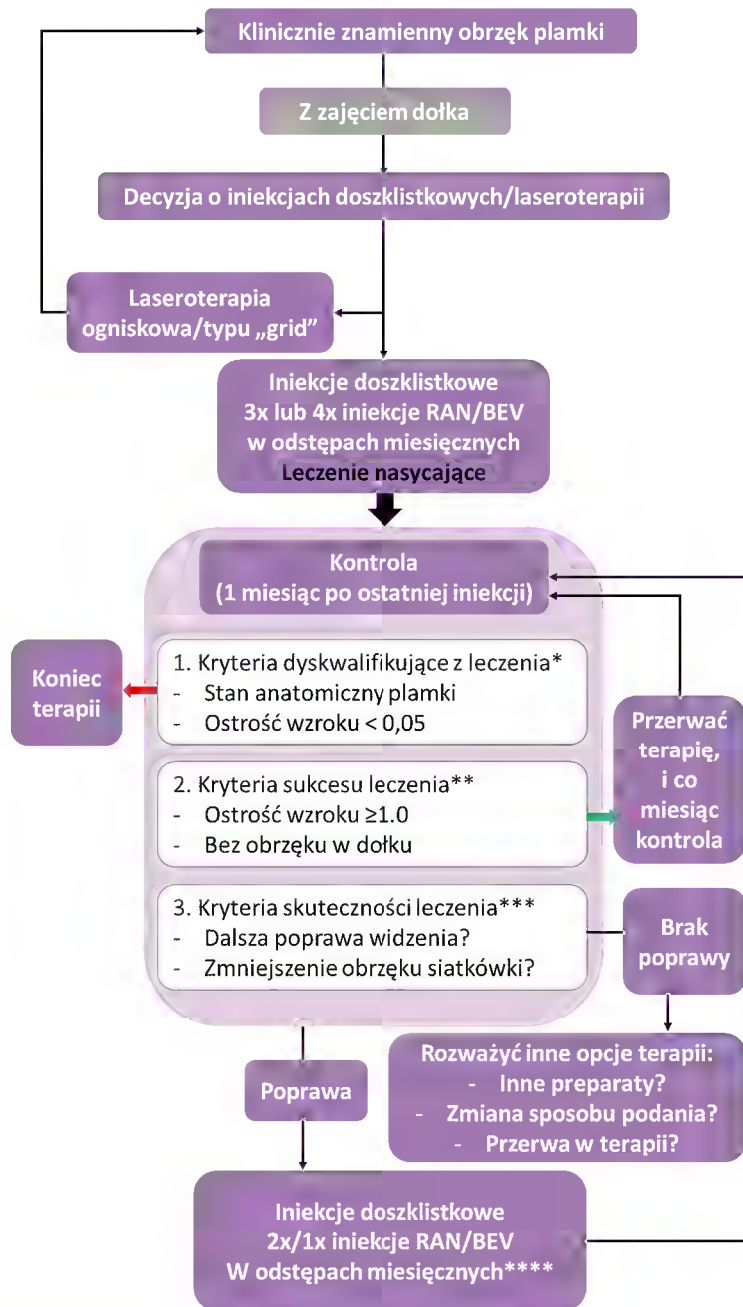
Celem leczenia cukrzycowego obrzęku płamki (DME) jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Aktualnie stosuje się:

- laseroterapię (fotokoagulacja płamki ogniskowa lub typu „grid”);
- kortykosteroidoterapię miejscową;
- terapię anti-VEGF;
- witrektomię;
- terapie złożone [8].

#### Terapia anti-VEGF

VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego – to grupa białek sygnalizacyjnych, które inicjują rozrost nowych naczyń siatkówki, zwiększają przepuszczalność naczyń i mają działanie prozapalne. Inhibitory VEGF prowadzą do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia. Terapia anti-VEGF jest kosztowna i uciążliwa dla pacjenta ze względu na konieczność powtarzania zastrzyków do ciała szklistego, jednak z uwagi na lepszą poprawę i stabilizację widzenia w porównaniu do fotokoagulacji często stosowana jest jako leczenie I rzutu w DME. Obecnie stosuje się ranibizumab (Lucentis) – zarejestrowany i dopuszczony w Polsce w leczeniu DME oraz stosowane „off-label”: bewacizumab (Avastin) i aflibercept (Eylea) [8]. Poniżej zaprezentowano schemat podawania zastrzyków doszkliskowych na podstawie zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) z 2013 roku [30].

Rysunek 2. Schemat podawania zastrzyków doszklistkowych na podstawie DOG 2013r.



\*Kryteria dyskwalifikujące do leczenia spełnione, jeśli spełniony jest jeden z poniższych punktów:

- stan morfologiczny plamki nie rokuje poprawy funkcjonalnej, np. przy rozległym zaniku fotoreceptorów (zanik warstw zewnętrznych siatkówki w OCT) lub w makulopatii niedokrwiennej;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku <0,05, jeżeli stan siatkówki nie rokuje poprawy widzenia po leczeniu lub poprawy spontanicznej;

\*\*Kryteria sukcesu leczenia spełnione, jeśli spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych punktów:

- ostrość wzroku 1,0 lub lepsza;
- nie stwierdza się obrzęku w obrębie dołka w SD-OCT lub angiografii fluoresceinowej;

\*\*\*Kryteria skuteczności leczenia spełnione, jeśli spełniony jest przynajmniej jeden z obu punktów:

- dalsza poprawa widzenia o co najmniej 1 linijkę w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- udokumentowane w SD-OCT zmniejszenie obrzęku siatkówki centralnej o co najmniej 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy;

\*\*\*\*Kontynuacja leczenia:

- kontynuacja leczenia po dawkach nasycających lub po przerwie w terapii (trwającej od 2 do 23 miesięcy). Jeżeli pomiędzy 2 a 24 miesiącem wystąpi progresja obrzęku siatkówki centralnej, to wówczas podajemy 1 zastrzyk. Następnie przeprowadzamy comiesięczne kontrole decydując o zastrzyku doszklistkowym w zależności od stanu siatkówki;
- po przerwie w terapii trwającej ponad 24 miesiące: podajemy 3 lub 4 iniekcje (tak jak początkowe leczenie nasycające).

**Fotokoagulacja plamki ogniskowa lub typu „grid”**

Laseroterapia, „złoty” standard leczenia retinopatii i makulopatii cukrzycowej od 1985 roku, zmniejsza o połowę ryzyko średniej utraty widzenia u chorych z klinicznie istotnym obrzękiem plamki w okresie 3 lat. Choć zaletą tej terapii jest jej niski koszt, rzadsze wykonywanie zabiegu oraz redukcja ryzyka powikłań, światło lasera niszczy fotoreceptory, wskutek czego w polu widzenia pojawiają się mroczki. Na skutek powstałych w wyniku zabiegu blizn pole widzenia może być ograniczone [8]. Do laseroterapii siatkówki w retinopatii cukrzycowej stosuje się lasery koagulacyjne, które niszczą nabłonek barwnikowy i fotoreceptory siatkówki (np. Nd:YAG – 532 nm, kryptonowy – 647 nm, diodowy – 810 nm i rzadko stosowany argonowy) [27]. Uszkodzenie tkanek siatkówki jest mniejsze przy zastosowaniu laserów mikropulsowych, które nie powinny powodować mroczków [8].

Fotokoagulacja (FK) ogniskowa plamki polega na ogniskowej celowanej fotokoagulacji mikrotętniaków (ulegających wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny lub/oraz z których obserwowany jest przeciek fluoresceiny), które zlokalizowane są w centrum skupiska wysięków twardych. Opcjonalnie leczenie to stosuje się w obecności mikrotętniaków <125 µm średnicy w najdłuższej osi, które nie ulegają wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny, przecieków w obrębie krwotoków, mikrotętniaków lub innych ogniskowych przecieków w siatkówce umiejscowionych dalej niż 2 dd od środka plamki. Celem FK ogniskowej plamki jest wycofanie się obrzęku siatkówki i towarzyszących mu wysięków twardych. Z uwagi to, że jest to proces czasochłonny badanie kontrolne wykonywane jest zwykle po 3 miesiącach od zabiegu. Brak poprawy jest wskazaniem do wykonania kolejnego badania angiografii fluoresceinowej na podstawie którego wskazana jest lub nie ponowna fotokoagulacja. Zwykle FK ogniskowa stabilizuje ostrość wzroku i rzadko prowadzi do poprawy widzenia. Większa skuteczność tej terapii jest więc obserwowana u pacjentów z ostrością wzroku wyższą niż 0,2 i z nie nasilonymi zmianami siatkówki. Przeciwwskazaniem do laseroterapii plamki jest makulopatia niedokrwienna (zamknięcie sieci kapilarów wokół dołeczka). Nie należy koagulować krwotoków w obrębie warstwy włókien nerwowych siatkówki (krwotoki płomykowate i linijne) oraz krwotoków plamkowatych, z uwagi na możliwość poparzenia znacznego obszaru siatkówki [8, 27].

Fotokoagulacja typu „grid” jest stosowana w rozlanym cukrzycowym obrzęku plamki z odłączeniem ciała szklistego i polega na luźnej fotokoagulacji obszaru położonego w odległości 2 dd od centrum plamki z oszczędzeniem sfery wokół dołeczka. Odstępy między ogniskami powinny wynosić co najmniej jedną średnicę przypalenia. Nie wskazane jest przeprowadzenie tej formy laseroterapii u pacjentów z ostrością wzroku gorszą niż 0,1 i z twardymi wysiękami w dołeczku. Obecnie bardziej skuteczne w terapii rozlanego cukrzycowego obrzęku plamki są iniekcje doszkliskowe z inhibitorami VEGF lub z triamcynolonem, a także witrektomia.

Schemat fotokoagulacji powinien być dobrany indywidualnie dla każdego oka. Proponowany na podstawie zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) z 2013 roku schemat laseroterapii plamki został przedstawiony poniżej.

Rysunek 3. Schemat laseroterapii plamki na podstawie zaleceń DOG 2013 [8]



Dodatkowo, w ramach strategii *watch and wait*, dopuszczalne jest zastosowanie panfotokoagulacji laserowej.

Panfotokoagulacja polega na fotokoagulacji całego obszaru siatkówki, z wyjątkiem rejonu centralnego położonego pomiędzy skroniowymi łukami naczyniowymi. Jest stosowana w ciężkiej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. Celem panfotokoagulacji jest zatrzymanie lub regresja nowotwórstwa naczyniowego na siatkówce, tarczy nerwu wzrokowego lub tęczówce [27].

### Kortykosteroidy

Istotną rolę w przerwaniu bariery krew-siatkówka i zwiększonej przepuszczalności włośniczek siatkówki odgrywa proces zapalny. Sterydy mając działanie przeciwzapalne zmniejszają przepuszczalność naczyń (poprzez zmniejszenie produkcji prostaglandyn i VEGF). Kortykosteroidoterapia niesie ze sobą ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry, co nie ma znaczenia w leczeniu pacjentów z DME z pseudofakcją. Obecnie stosowane są: triamcynolon (Kenalog), fluocynolon (Retisert, Iluvien) i deksametazon (Ozurdex), z których jedynie deksametazon i Iluvien są zarejestrowane w Polsce do leczenia DME (DEX: u pacjentów z DME z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących się poddać takiemu leczeniu; ILU: u pacjentów z przewlekłym DME uznanych za niewystarczająco reagujących na dostępne terapie). Leczenie steroidami jest traktowane jako leczenie II i III rzutu, po iniekcjach doszklistkowych preparatami anti-VEGF i laseroterapii [6, 8].

### Terapie złożone

Do możliwych terapii złożonych, których skuteczność była badana w próbach klinicznych należą:

- ranibizumab + FK;
- triamcynolon + FK;
- bewacizumab + FK;
- bewacizumab + triamcynolon;
- bewacizumab + deksametazon [8, 28].

### **Witrektomia**

Obrzęk płamki wywołany trakcją szkliskowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową powinien być leczony chirurgicznie przy użyciu witrektomii z usunięciem lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki (ILM – ang. *internal limiting membrane*) [8].

### **2.8.2. Wytyczne praktyki klinicznej**

Przegląd polskich i światowych wytycznych dotyczących leczenia cukrzycowego obrzęku płamki (DME) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Polskie i światowe wytyczne dotyczące leczenia cukrzycowego obrzęku siatkówki (DME)

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Metody leczenia
Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) [8]	2014	Polska	<p>W Polsce metody leczenia dorosłych z DME obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparaty anti-VEGF (ranibizumab (Lucentis) – zarejestrowany i dopuszczony do leczenia DME w Polsce; bewacizumab (Avastin) – stosowany „off-label”; aflibercept (Eylea) – stosowany „off-label”####) – coraz częściej jako leczenie I rzutu;</li> <li>Laseroterapię (fotokoagulacja (FK) siatkówki ogniskowa lub typu „grid”) – leczenie standardowe (ogniskowa: mikrodotętniaki ulegające wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny lub/oraz z których obserwowany jest przeciek fluoresceiny);</li> <li>Kortykosteroidy doszkliskowo (triamcynolon (Kenalog) – stosowany „off-label”; fluocynolon (Retisert, – stosowany „off-label”) i iluvien – zarejestrowany w populacji pacjentów z DME##) deksametazon (Ozurdex) – zarejestrowany i dopuszczony do leczenia DME# w Polsce) - leczenie II i III rzutu;</li> <li>Terapie złożone (ranibizumab+FK, triamcynolon+FK, bewacizumab+FK, bewacizumab+triamcynolon);</li> <li>Witrekтомia z usunięciem lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki (obrząek siatkówki wywołany trakcją szklistkowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową).</li> </ul> <p>Pacjenci z DME wymagają właściwej opieki diabetologicznej z okresowa kontrolą hemoglobiny glikowanej, poziomu lipidów i ciśnienia ogólnego. Uzyskanie pełnej kontroli metabolicznej powoduje zmniejszenie grubości siatkówki i poprawę widzenia u pacjentów z łagodną postacią DME bez wprowadzania leczenia miejscowego.</p> <p>W rozpoznanym DME w postaci pozadotkowej zalecana jest laseroterapia w trybie pilnym, a w DME w postaci z zajęciem dołka zalecane są iniekcje doszkliskowe anti-VEGF + ewentualnie laseroterapia. Wskazywane wizyty kontrolne po laseroterapii powinny się odbywać miesiąc po zabiegu, po witrekтомii – indywidualne wyznaczenie wizyty kontrolnej, u chorych z niewyrównana cukrzyca, nadciśnieniem lub proteinuria – co 3-4 miesiące niezależnie od stanu dna oka, u kobiet w ciąży z cukrzyca przedciążową – raz w miesiącu przez całą ciążę i w połogu, u kobiet w ciąży z cukrzyca ciążową – w II i III trymestrze i w połogu, u planujących ciążę – przed zajściem w ciążę i wtedy zabieg laserowe.</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fotokoagulacja laserowa siatkówki (gdy ośrodki optyczne oka są przejrzyste) – ogniskowa zalecana w DME w postaci bez zajęcia dołka; zalecana także w zaawansowanej retinopatii nieproliferacyjnej, retinopatii przedproliferacyjnej i początkowej retinopatii proliferacyjnej;</li> <li>Witrekтомia przy wylewach do ciała szklistego niewchłaniających się pod wpływem innych metod leczenia; w przypadku braku skuteczności zastosowanego leczenia wskazane jest wcześniejsze przeprowadzenie witrekтомii (im wcześniej, tym efekt lepszy) i w zaawansowanej retinopatii proliferacyjnej z powikłaniami;</li> <li>Preparaty przeciwciał anti-VEGF – doszkliskowe iniekcje w ciężkich stadiach DME jako alternatywa lub uzupełnienie laseroterapii (pegaptanib – „off-label” i ranibizumab – zarejestrowany w leczeniu DME w Polsce) - leczenie I rzutu w każdej postaci DME z zajęciem dołka.</li> </ul>
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft,	2013	Niemcy	<p>Wytyczne te wymieniają następujące metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparaty anti VEGF (ranibizumab, bewacizumab, aflibercept i pegaptanib) – klinicznie znamienny ME z zajęciem dołka (leczenie nasycające 4x iniekcje w odstępach miesięcznych; kontrola miesiąc po ostatniej iniekcji: w przypadku spełnionych kryteriów skuteczności iniekcje 2x/1x co miesiąc; w przypadku braku skuteczności rozważyć inne opcje terapeutyczne lub</li> </ul>

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Metody leczenia
<p>Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) [30]</p>			<p>przerwę w terapii; po przerwie ponad 2-letniej w terapii podawane leczenie nasycające; zakończenie terapii w przypadku nieodpowiedniego stanu anatomicznego siatkówki lub ostrości wzroku &lt;0,05 i brak rokowania poprawy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroidy dośklistkowo (triamcynolon, deksametazon, fluocynolon);</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa i typu „grid”) – klinicznie znamienny ME bez zajęcia dołka lub z zajęciem dołka;</li> <li>• Terapia złożona (ranibizumab+laseroterapia ogniskowa/ typu „grid”; triamcynolon +laseroterapia).</li> </ul>
<p>Royal College of Ophthalmologists (RCO) [31]</p>	<p>2012 /2013</p>	<p>Wielka Brytania</p>	<p>U pacjentów z DME z optymalnym ciśnieniem krwi i kontrolowaną glikemią należy rozważyć leczenie statynami o ile nie ma przeciwwskazań zdrowotnych, z uwzględnieniem dodania fenofibratu dla osób z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wśród metod leczenia DME rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapię<sup>^</sup> (fotokoagulacja siatkówki (FK) ogniskowa lub typu „grid”) w DME bez zajęcia dołka (poziom A) lub w DME z zajęciem dołka u pacjentów z ostrością wzroku w normie lub &gt;78 liter z opcjonalnie obserwowaną gdy źródło przecieku blisko dołka i brak innych zmian możliwych lub bezpiecznych do leczenia laserem (poziom C); pacjenci nie zgadzający się na terapię anti-VEGF lub u których leczenie anti-VEGF jest nieodpowiednie (poziom A);</li> <li>• Preparaty anti-VEGF** z laseroterapią lub bez – doszkliskowe iniekcje u pacjentów z DME z zajęciem dołka i ostrością wzroku 24-78 liter (ewentualnie z lepszą ostrością wzroku w wyjątkowych przypadkach z obrzękiem objawowym lub progresywnym), którzy nie mają sztucznej soczewki, u których centralna grubość siatkówki <math>\geq 250 \mu\text{m}^{***}</math> w OCT (poziom A);</li> <li>• Kortykosteroidy dośklistkowo<sup>^^</sup>);</li> <li>• Terapie anti-VEGF** lub kortykosteroidy (triamcynolon z lub bez dodatkowej laseroterapii lub fluocynolon jeśli dostępny i oko nie odpowiada na inne leczenie) - u pacjentów z DME z zajęciem dołka i z ostrością wzroku 24-78 liter z pseudofakcją, u których centralna grubość siatkówki <math>\geq 250 \mu\text{m}^{***}</math> w OCT (poziom A);</li> <li>• Obserwacja u pacjentów z DME z zajęciem dołka i z ostrością wzroku &lt;24 litery z pseudofakcją, u których centralna grubość siatkówki <math>\geq 250 \mu\text{m}</math> w OCT – rozważana zwłaszcza gdy długoletnia i brak odpowiedzi na wcześniejszą laseroterapię lub przy znacznym niedokrwieniu siatkówki żółtej; w przeciwnym razie rozważyć terapię anti-VEGF lub kortykosteroidoterapię po konsultacji i zgodzie na leczenie (poziom B);</li> <li>• Witrektomia z lub bez terapii anti-VEGF lub kortykosteroidoterapii u pacjentów z DME z zajęciem dołka spowodowany trąkacją witreomakularną (poziom C).</li> </ul>
<p>International Council of Ophthalmology (ICO) [32]</p>	<p>2014</p>	<p>Międzynarodowe</p>	<p>Optymalizacja leczenia: poprawa kontroli glikemii (HbA1c&gt;7,5%), naddciśnienia i dyslipidemii.</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia – w łagodnej lub umiarkowanej DME w postaci bezdołkowej: rozważyć ogniskową fotokoagulację wycieków z mikrotętniaków (leczenie nie stosuje się do zmian w odległości mniejszej niż 300 <math>\mu\text{m}</math> od siatkówki);</li> <li>• Preparaty anti-VEGF dośklistkowo u pacjentów z ciężką postacią DME z zajęciem dołka i z towarzyszącą utratą wzroku<sup>^^</sup> (np. ranibizumab 0,3 lub 0,5 mg, bewacizumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg podawane co miesiąc z ponownym rozważeniem terapii na podstawie OCT i stabilizacji ostrości wzroku; zwykle liczba iniekcji to 8 w ciągu pierwszego roku, 2-3 w ciągu drugiego roku i 1-2 w ciągu 3 roku terapii); w przypadku trwałego zgrubienia siatkówki lub wycieków rozważyć uzupełniającą laseroterapię po 24 tygodniach; należy rozważyć leczenie triamcynolonem zwłaszcza u chorych z pseudofakcją;</li> <li>• Anti-VEGF + laseroterapia rozważana u chorych z DME połączonym z proliferacyjną retinopatią cukrzycową;</li> <li>• Witrektomia – u chorych z DME spowodowanego trąkacją witreomakularną lub jeśli błona przedsiatkówkowa w OCT.</li> </ul>

Autor wytycznych	Rok	Kraj	Metody leczenia
American Optometric Association (AOA) [33]	2014	Stany Zjednoczone	<p>W terapii DME w postaci z zajęciem dołka stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapię ogniskową lub typu „grid” i/lub;</li> <li>• Anty-VEGF podawanych doszkliskowo (ranibizumab, pegaptanib, bewacizumab i aflibercept) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i BCVA 20/32 lub gorszą (A/A);</li> <li>• FK ogniskowa/ typu „grid” + anty-VEGF (ranibizumab) lub kortykosteroidy (triamcynolon) – poprawa ostrości wzroku (A/A);</li> <li>• Witrektomia – DME spowodowane trakcją wiotreomakularną, rzadziej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie laserowe;</li> <li>• Kortykosteroidy doszkliskowo (triamcynolon – obniża grubość siatkówki i polepsza ostrość wzroku (A/A lub B/B), ale stosowane co 3-4 miesiące by utrzymać skuteczność (B/B) i większe ryzyko wystąpienia efektów ubocznych tj podwyższone ciśnienie śródgałkowe i zaciema w porównaniu do terapii laserowej (A/A).</li> </ul> <p>Laseroterapia PRP nie jest wskazana w terapii DME (A/A).</p> <p>Współwystępujące DME z zajęciem dołka i proliferacyjna retinopatia cukrzycowa mogą być leczone laseroterapią PRP + ogniskowa/ typu „grid” + doszkliskowe iniekcje.</p> <p>W przypadku DME bez zajęcia dołka ryzyko znaczącego pogorszenia obrzęku wskutek laseroterapii PRP jest niskie (B/B).</p> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (stopień A, poziom 1A) oraz ciśnienia krwi (stopień A, poziom 1A) w cukrzycy typu 2. Fenofibrat może być dodany do terapii statynami u pacjentów w cukrzycy typu 2 w celu opóźnienia progresji retinopatii.</p> <p>Metody leczenia retinopatii cukrzycowej (także DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia i/lub wiotrektomia (stopień A, poziom 1A);</li> <li>• i/lub interwencje farmakologiczne (anty-VEGF (ranibizumab), steroidy (fluocynolon)) – stopień A, poziom 1A.</li> </ul> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (A1cs7%) (poziom 1).</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa – u pacjentów z klinicznie istotnym DME wg. kryteriów ETDRS bez zgrubienia w centralnej części siatkówki (poziom 1);</li> <li>• Anty-VEGF z lub bez laseroterapii – u pacjentów z DME w postaci z zajęciem dołka (zgrubienie centralnej siatkówki): ranibizumab (poziom1), bewacizumab (poziom 2);</li> <li>• Wiotrektomia – u pacjentów z DME spowodowanym trakcją wiotreomakularną (poziom 1)</li> <li>• Kortykosteroidy podawane doszkliskowo są skuteczne w terapii DME ale ich działanie nie potwierdzone w długim okresie czasu, towarzyszący wzrost występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaciemy; jednak u pacjentów z pseudofakcją poprawa ostrości wzroku porównywalna do poprawy w terapii anty-VEGF</li> </ul> <p>Kontrola poziomu glukozy i nadciśnienia zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie istotnego cukrzycowego obrzęku siatkówki.</p> <p>Metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa/typu „grid” – u pacjentów z DME w postaci bez zajęcia dołka;</li> <li>• Obserwacja lub laseroterapia ogniskowa /typu „grid” – u pacjentów z DME z zajęciem dołka bez utraty wzroku;</li> <li>• Ranibizumab (monoterapia anty-VEGF) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku wskutek DME.</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa lub typu „grid”) – w przypadku klinicznie istotnego obrzęku siatkówki (poziom dowodów II); w przypadku DME nie spełniającego kryteriów istotności klinicznej: laser lub obserwacja w zależności od objawów progresji;</li> </ul>
Canadian Diabetes Association (CDA) [34]	2013	Kanada	<p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (stopień A, poziom 1A) oraz ciśnienia krwi (stopień A, poziom 1A) w cukrzycy typu 2. Fenofibrat może być dodany do terapii statynami u pacjentów w cukrzycy typu 2 w celu opóźnienia progresji retinopatii.</p> <p>Metody leczenia retinopatii cukrzycowej (także DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia i/lub wiotrektomia (stopień A, poziom 1A);</li> <li>• i/lub interwencje farmakologiczne (anty-VEGF (ranibizumab), steroidy (fluocynolon)) – stopień A, poziom 1A.</li> </ul> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (A1cs7%) (poziom 1).</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa – u pacjentów z klinicznie istotnym DME wg. kryteriów ETDRS bez zgrubienia w centralnej części siatkówki (poziom 1);</li> <li>• Anty-VEGF z lub bez laseroterapii – u pacjentów z DME w postaci z zajęciem dołka (zgrubienie centralnej siatkówki): ranibizumab (poziom1), bewacizumab (poziom 2);</li> <li>• Wiotrektomia – u pacjentów z DME spowodowanym trakcją wiotreomakularną (poziom 1)</li> <li>• Kortykosteroidy podawane doszkliskowo są skuteczne w terapii DME ale ich działanie nie potwierdzone w długim okresie czasu, towarzyszący wzrost występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaciemy; jednak u pacjentów z pseudofakcją poprawa ostrości wzroku porównywalna do poprawy w terapii anty-VEGF</li> </ul> <p>Kontrola poziomu glukozy i nadciśnienia zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie istotnego cukrzycowego obrzęku siatkówki.</p> <p>Metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa/typu „grid” – u pacjentów z DME w postaci bez zajęcia dołka;</li> <li>• Obserwacja lub laseroterapia ogniskowa /typu „grid” – u pacjentów z DME z zajęciem dołka bez utraty wzroku;</li> <li>• Ranibizumab (monoterapia anty-VEGF) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku wskutek DME.</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa lub typu „grid”) – w przypadku klinicznie istotnego obrzęku siatkówki (poziom dowodów II); w przypadku DME nie spełniającego kryteriów istotności klinicznej: laser lub obserwacja w zależności od objawów progresji;</li> </ul>
Canadian Ophthalmological Society (COS) [35]	2012	Kanada	<p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (stopień A, poziom 1A) oraz ciśnienia krwi (stopień A, poziom 1A) w cukrzycy typu 2. Fenofibrat może być dodany do terapii statynami u pacjentów w cukrzycy typu 2 w celu opóźnienia progresji retinopatii.</p> <p>Metody leczenia retinopatii cukrzycowej (także DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia i/lub wiotrektomia (stopień A, poziom 1A);</li> <li>• i/lub interwencje farmakologiczne (anty-VEGF (ranibizumab), steroidy (fluocynolon)) – stopień A, poziom 1A.</li> </ul> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (A1cs7%) (poziom 1).</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa – u pacjentów z klinicznie istotnym DME wg. kryteriów ETDRS bez zgrubienia w centralnej części siatkówki (poziom 1);</li> <li>• Anty-VEGF z lub bez laseroterapii – u pacjentów z DME w postaci z zajęciem dołka (zgrubienie centralnej siatkówki): ranibizumab (poziom1), bewacizumab (poziom 2);</li> <li>• Wiotrektomia – u pacjentów z DME spowodowanym trakcją wiotreomakularną (poziom 1)</li> <li>• Kortykosteroidy podawane doszkliskowo są skuteczne w terapii DME ale ich działanie nie potwierdzone w długim okresie czasu, towarzyszący wzrost występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaciemy; jednak u pacjentów z pseudofakcją poprawa ostrości wzroku porównywalna do poprawy w terapii anty-VEGF</li> </ul> <p>Kontrola poziomu glukozy i nadciśnienia zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie istotnego cukrzycowego obrzęku siatkówki.</p> <p>Metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa/typu „grid” – u pacjentów z DME w postaci bez zajęcia dołka;</li> <li>• Obserwacja lub laseroterapia ogniskowa /typu „grid” – u pacjentów z DME z zajęciem dołka bez utraty wzroku;</li> <li>• Ranibizumab (monoterapia anty-VEGF) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku wskutek DME.</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa lub typu „grid”) – w przypadku klinicznie istotnego obrzęku siatkówki (poziom dowodów II); w przypadku DME nie spełniającego kryteriów istotności klinicznej: laser lub obserwacja w zależności od objawów progresji;</li> </ul>
Bandello 2012 [36]	2012	Europa*, Australia	<p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (stopień A, poziom 1A) oraz ciśnienia krwi (stopień A, poziom 1A) w cukrzycy typu 2. Fenofibrat może być dodany do terapii statynami u pacjentów w cukrzycy typu 2 w celu opóźnienia progresji retinopatii.</p> <p>Metody leczenia retinopatii cukrzycowej (także DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia i/lub wiotrektomia (stopień A, poziom 1A);</li> <li>• i/lub interwencje farmakologiczne (anty-VEGF (ranibizumab), steroidy (fluocynolon)) – stopień A, poziom 1A.</li> </ul> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (A1cs7%) (poziom 1).</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa – u pacjentów z klinicznie istotnym DME wg. kryteriów ETDRS bez zgrubienia w centralnej części siatkówki (poziom 1);</li> <li>• Anty-VEGF z lub bez laseroterapii – u pacjentów z DME w postaci z zajęciem dołka (zgrubienie centralnej siatkówki): ranibizumab (poziom1), bewacizumab (poziom 2);</li> <li>• Wiotrektomia – u pacjentów z DME spowodowanym trakcją wiotreomakularną (poziom 1)</li> <li>• Kortykosteroidy podawane doszkliskowo są skuteczne w terapii DME ale ich działanie nie potwierdzone w długim okresie czasu, towarzyszący wzrost występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaciemy; jednak u pacjentów z pseudofakcją poprawa ostrości wzroku porównywalna do poprawy w terapii anty-VEGF</li> </ul> <p>Kontrola poziomu glukozy i nadciśnienia zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie istotnego cukrzycowego obrzęku siatkówki.</p> <p>Metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa/typu „grid” – u pacjentów z DME w postaci bez zajęcia dołka;</li> <li>• Obserwacja lub laseroterapia ogniskowa /typu „grid” – u pacjentów z DME z zajęciem dołka bez utraty wzroku;</li> <li>• Ranibizumab (monoterapia anty-VEGF) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku wskutek DME.</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa lub typu „grid”) – w przypadku klinicznie istotnego obrzęku siatkówki (poziom dowodów II); w przypadku DME nie spełniającego kryteriów istotności klinicznej: laser lub obserwacja w zależności od objawów progresji;</li> </ul>
Australian Diabetes Society (ADS) [37]	2008	Australia	<p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (stopień A, poziom 1A) oraz ciśnienia krwi (stopień A, poziom 1A) w cukrzycy typu 2. Fenofibrat może być dodany do terapii statynami u pacjentów w cukrzycy typu 2 w celu opóźnienia progresji retinopatii.</p> <p>Metody leczenia retinopatii cukrzycowej (także DME):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia i/lub wiotrektomia (stopień A, poziom 1A);</li> <li>• i/lub interwencje farmakologiczne (anty-VEGF (ranibizumab), steroidy (fluocynolon)) – stopień A, poziom 1A.</li> </ul> <p>W celu zapobiegania pojawienia się, lub opóźnienia progresji retinopatii cukrzycowej należy uskutecznić leczenie cukrzycy, by osiągnąć optymalną kontrolę poziomu glukozy (A1cs7%) (poziom 1).</p> <p>Metody leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa – u pacjentów z klinicznie istotnym DME wg. kryteriów ETDRS bez zgrubienia w centralnej części siatkówki (poziom 1);</li> <li>• Anty-VEGF z lub bez laseroterapii – u pacjentów z DME w postaci z zajęciem dołka (zgrubienie centralnej siatkówki): ranibizumab (poziom1), bewacizumab (poziom 2);</li> <li>• Wiotrektomia – u pacjentów z DME spowodowanym trakcją wiotreomakularną (poziom 1)</li> <li>• Kortykosteroidy podawane doszkliskowo są skuteczne w terapii DME ale ich działanie nie potwierdzone w długim okresie czasu, towarzyszący wzrost występowania podwyższonego ciśnienia śródgałkowego oraz zaciemy; jednak u pacjentów z pseudofakcją poprawa ostrości wzroku porównywalna do poprawy w terapii anty-VEGF</li> </ul> <p>Kontrola poziomu glukozy i nadciśnienia zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie istotnego cukrzycowego obrzęku siatkówki.</p> <p>Metody leczenia DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laseroterapia ogniskowa/typu „grid” – u pacjentów z DME w postaci bez zajęcia dołka;</li> <li>• Obserwacja lub laseroterapia ogniskowa /typu „grid” – u pacjentów z DME z zajęciem dołka bez utraty wzroku;</li> <li>• Ranibizumab (monoterapia anty-VEGF) – u pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku wskutek DME.</li> <li>• Laseroterapia (ogniskowa lub typu „grid”) – w przypadku klinicznie istotnego obrzęku siatkówki (poziom dowodów II); w przypadku DME nie spełniającego kryteriów istotności klinicznej: laser lub obserwacja w zależności od objawów progresji;</li> </ul>



Autor wytycznych	Rok	Kraj	Metody leczenia
			<p>statusu drugiego oka lub zdolności do kontrolowanej obserwacji, ostrzeżenie pacjenta przed potencjalnymi czynnikami ryzyka (poziom dowodów II);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorowanie pacjentów po zakończonej laseroterapii (w przypadku braku nawrotu czy rozwoju objawów wskazujących na wysokie ryzyko terapii – przeprowadzić ponowne leczenie laserowe (poziom dowodów II));</li> <li>• Poinstruowanie pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych leczenia laserowego, witektonii czy steroidoterapii (poziom dowodów II);</li> <li>• Obserwacja pacjentów z DME co 2-4 miesiące aż do wystąpienia stabilizacji;</li> <li>• Witrektomia rozważana u pacjentów z przewlekłym lub rozlanym DME nie odpowiadających na leczenie laserowe lub jeśli związane z trąką witreomakularną (poziom dowodów III-1);</li> <li>• Kortykosteroidy doszkliskowo (triamcynolon – wybrane przypadki DME nie odpowiadające na leczenie laserowe (poziom dowodów II));</li> <li>• Anty-VEGF – stosowane w DME (pegaptanib, bewacizumab, ranibizumab) – sugestia, ale brak rekomendacji.</li> </ul>

\*Panel ekspertów z Włoch, Portugalii, Wielkiej Brytanii, Austrii, Szwajcarii, Holandii, Niemiec i Francji, a także z Australii;

^monitorowana co 3-4 miesiące;

^^wymagane regularne monitorowanie ciśnienia śródgałkowego;

\*\*Preparaty anty-VEGF podawane w fazie nasycającej co miesiąc przez 4-6 miesięcy, po czym leczenie kontynuowane w fazie PRN (pro re nata – w razie potrzeby), aż plamka sucha lub do momentu braku wystąpienia rzadziej (w odstępach maksymalnie do 12-16 tygodni) jeśli nie ma potrzeby odbycia częstszych wizyt;

\*\*\*NICE ACAD odnosi się do >400 µm grubości centralnej siatkówki u pacjentów z DME u których ranibizumab jest rozważany;

^^^Jeśli pacjent z ciężką postacią DME z zajęciem dołka i dobrą ostrością wzroku (20/25 lub lepszą) można rozważyć leczenie: ostrożna obserwacja z anty-VEGF tylko w przypadku pogorszenia DME lub anty-VEGF iniekcje lub fotokoagulacja laserowa z anty-VEGF jeśli konieczne;

#u pacjentów z pseudofakcją, lub w przypadku których brak jest korzyści klinicznej z innej formy leczenia niż terapia kortykosteroidami, lub którzy nie mogą się poddać takiej formie terapii;

##u pacjentów z przewlekłym DME uznanych za niewystarczająco reagujących na dostępne terapie;

###obecnie już zarejestrowany i opuszczony do leczenia DME.

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [6].

Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne –produkt leczniczy Ozurdex® [6]

Informacje	Dane
<b>Nazwa handlowa</b>	Ozurdex®, 700 µg, implant do ciała szklistego w aplikatorze
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Implant do ciała szklistego w aplikatorze. Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania zawierające niewidoczny implant w postaci pręcik. Jest to implant o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Jeden implant zawiera 700 µg deksametazonu Substancja pomocnicza: 50:50 poli D,L-laktydo-ko-glikolid z terminalną grupą estrową, 50:50 poli D,L-laktydo-ko-glikolid z terminalną grupą kwasową.
<b>Rodzaj i zawartość opakowania*</b>	Jeden jałowy wszczepialny implant o przedłużonym uwalnianiu w postaci pręcika zawierający 700 µg deksametazonu i umieszczony w igle (ze stali nierdzewnej) jednorazowego aplikatora. Aplikator składa się z tłoka (ze stali nierdzewnej) znajdującej się w igle, wewnątrz której implant jest utrzymywany w miejscu przez rękaw (silikonowy). Do kontroli tłoka służy dźwignia z boku obudowy aplikatora. Igła jest chroniona przez zatyczkę, a dźwignia – przez nasadkę zabezpieczającą. Aplikator zawierający implant jest zapakowany w zamkniętą torebkę foliową z osuszaczem.
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/10/638/001
<b>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.07.2010
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL</b>	bd

\*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Po raz pierwszy deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego został dopuszczony do obrotu w 17 czerwca 2009 roku na terenie USA przez FDA (Ozurdex®) we wskazaniu: obrzęk plamki spowodowanym niedrożnością gałkózki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) [38]. Zakres wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Ozurdex® został poszerzony przez FDA o: (1) zapalenie tylnego odcinka oka objawiające się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej (wrzesień 2010), (2) zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (czerwiec 2014) [38].

Pierwsze dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dla produktu leczniczego Ozurdex® wydało EMA 27 lipca 2010 roku dla wszystkich zarejestrowanych wskazań [6].

##### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest deksametazon (w postaci implantu do ciała szklistego), który należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki oftalmologiczne, leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BA01.

Deksametazon jest silnie działającym kortykosteroidem. 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 naczyniową. Kortykosteroidy, w tym deksametazon, hamują ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), który ulega ekspresji przy zwiększonych stężeniach w warunkach obrzęku plamki, zwiększając przepuszczalność naczyniową. Dodatkowo kortykosteroidy zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki [6].

### 3.1.2. Wskazanie do stosowania

Ozurdex® wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych z:

- 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 gałazki żyły środkowej siatkówki (BRVO) lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO);
- zapaleniem tylnego odcinka oka objawiającym się jako nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej [6].

### 3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Ozurdex® jest jeden implant (zawierający 700 µg deksametazonu) podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

W przypadku pacjentów z DME, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie preparatem Ozurdex®, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie.

Jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i/lub zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach.

Obecnie brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania więcej niż 7 implantów w leczeniu DME [6].

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Ozurdex® to jednorazowy implant w aplikatorze stosowany wyłącznie do ciała szklistego. Każdy aplikator może zostać 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).

Przez 3 dni przed wstrzyknięciem pacjent powinien stosować codziennie krople do oczu ze środkiem przeciwbakteryjnym. Przed podaniem leku należy odkazić powierzchnię skóry okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka oraz zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe. Bezpośrednio po wstrzyknięciu leku należy potwierdzić pomyślną implantację, stosując metodę oftalmoskopii pośredniej w kwadrancie miejsca wstrzyknięcia. Po wstrzyknięciu do ciała szklistego należy kontynuować leczenie środkiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania.

### 3.1.4. Szczególne grupy pacjentów

#### Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Ozurdex® u dzieci i młodzieży z cukrzycowym obrzękiem płamki.

#### Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów podeszłym wieku.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania implantu Ozurdex® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak dla tej populacji nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności.

### **3.1.5. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Czynne lub podejrzewane 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.

### **3.1.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W wyniku wstrzyknięcia leku do ciała szklanego, może wystąpić wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, zwiększone ciśnienie śródgałkowe i odwarstwienie siatkówki. Należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwania. Ponadto należy obserwować pacjentów po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia w przypadku wystąpienia zakażenia lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. Obserwacja może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego niezwłocznie po wstrzyknięciu, pomiar ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu i biomikroskopię od dwóch do siedmiu dni po wstrzyknięciu.

Zastosowanie kortykosteroidów, w tym implantu Ozurdex®, może spowodować zaćmę (w tym zaćmę podtorebkową tylną), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego i jaskrę posteroიდową oraz doprowadzić do wtórnych zakażeń oka.

Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy u pacjentów z wirusową infekcją oczu (np. opryszczką oczną) w wywiadzie, i nie wolno ich stosować u pacjentów z czynną opryszczką oczną.

Bezpieczeństwo i skuteczność podania implantu Ozurdex® jednocześnie do obu oczu nie zostały zbadane. Dlatego nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu.

Należy zachować ostrożność, stosując preparat Ozurdex® u pacjentów przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwpiłtkowe produkty lecznicze.

### **3.2.Rekomendacje refundacyjne oraz status finansowania ocenianej interwencji**

Przeprowadzono przegląd rekomendacji, dotyczących finansowania deksametazonu w formie implantu do ciała szklistego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki, uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych lub w ramach prywatnych ubezpieczeń. Listę przeszukanych źródeł podano w Załącznik - Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - źródła.

Rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Rekomendacje dotyczące refundacji deksametazonu w formie implantu do ciała szklistego w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie					
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Szkocja/ kwiecień 2015	Deksametazon 700 µg w postaci implantu do ciała szklistego	Pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki, z pseudofakcją lub uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie korykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.	Pozytywna ( <i>accepted for use</i> )	W oparciu o wyniki analizy podgrup, deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego poprawia ostrość widzenia skuteczniej w porównaniu ze strategią <i>watch and wait</i> ( <i>sham treatment</i> ) u dorosłych pacjentów z DME oraz z pseudofakcją lub poddanych wcześniejszemu leczeniu. W subpopulacji pacjentów z pseudofakcją, deksametazon jest kosztowo-opłacalny lecz cechuje się niższą skutecznością w porównaniu z ranibizumabem. W porównaniu DEX vs laser, terapią dominującą był laser. W porównaniu DEX vs <i>watch and wait</i> , terapią dominującą był deksametazon. W subpopulacji pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie korykosteroidami lub nie mogących poddać się takiemu leczeniu, deksametazon był terapią dominującą w porównaniu z <i>watch and wait</i> .
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Francja/ kwiecień 2015	Deksametazon 700 µg w postaci implantu do ciała szklistego	Pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki, z pseudofakcją lub uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie korykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.	Pozytywna	Poziom refundacji: 30% Ozurdex stosowany jest jako leczenie II rzutu u dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME SMR: Korzyść medyczna stosowania leku Ozurdex jest umiarkowana, gdy spadek ostrości wzroku jest mniejszy niż lub równy 5/10 wg tablicy Snellena i leczenie cukrzycy zostało zoptymalizowane w grupie pacjentów z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie korykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. ASMR: Ozurdex nie zapewnia poprawy korzyści medycznej (IAB V) w porównaniu do leku Lucentis u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME z pseudofakcją. Ozurdex nie zapewnia poprawy korzyści medycznej (IAB V) w leczeniu pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie korykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME.
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory (PBAC)</b>	Australia/ marzec 2015	Deksametazon 700 µg w postaci implantu do ciała szklistego	Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem siatkówki z pseudofakcją.	Negatywna	Nie wykazano efektywności klinicznej deksametazonu w postaci implantu na poziomie nie gorszym niż skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu i bevacizumabu w analizowanym wskazaniu. Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana interwencja jest kosztowo opłacalna w porównaniu z inhibitorami VEGF w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem siatkówki z pseudofakcją.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>National Institute for Health and Clinical (NICE)</b>	Wielka Brytania/ lipiec 2015	Deksametazon 700 µg w postaci implantu do ciała szklistego	Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem plamki, z pseudofakcją lub uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.	Pozytywna	<p>Deksametazon w postaci implantu doszkliskowego jest bardziej skuteczny w leczeniu DME niż procedura polegająca na imitacji leczenia (<i>sham procedure</i>). Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest akceptowalny. Efektywność kosztowa deksametazonu w postaci implantu jest zbliżona do terapii z użyciem acetonidu fluocynolonu.</p> <p>Oceniana interwencja osiąga niższe wartości QALYs w porównaniu z ranibizumabem w populacji pacjentów z pseudofakcją oraz u których grubość siatkówki wynosi 400 mikrometrów.</p> <p>Deksametazon został zdominowany przez terapię laserem oraz bewacizumabem w populacji pacjentów z pseudofakcją oraz u których grubość siatkówki wynosi 400 mikrometrów.</p> <p>W porównaniu ze strategią <i>watch-and-wait</i> oceniana interwencja była kosztowo nieopłacalna.</p>

Odnaleziono 4 rekomendacje/stanowiska dotyczących finansowania deksametazonu w postaci implantu w analizowanej populacji: 3 pozytywne (SMC, HAS, NICE) i jedną negatywną (PBAC).

### Status finansowania

Na podstawie danych nadesłanych przez Zleceniodawcę poniżej przedstawiono informacje dotyczące statusu finansowania produktu leczniczego Ozurdex® w innych krajach Europy.

Tabela 7. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Ozurdex® w innych krajach [39]

Kraj	Refundacja (TAK/NIE)	Poziom finansowania
Austria	TAK	100%
Dania	TAK	100%
Estonia	NIE	nd
Finlandia	TAK	100%
Francja	TAK	100%
Hiszpania	NIE	nd
Irlandia	TAK	100%
Luksemburg	NIE	nd
Niemcy	TAK	100%
Norwegia	NIE	nd
Portugalia	TAK	100%
Słowacja	NIE	nd
Słowenia	TAK	Brak danych
Szwajcaria	NIE	nd
Szwecja	TAK	100%
Wielka Brytania	TAK	Brak danych
Włochy	TAK	100%

nd – nie dotyczy

W oparciu o dane nadesłane przez Zleceniodawcę ustalono iż produkt Ozurdex® objęty jest refundacją w następujących krajach Europy: Austria, Dania, Finlandia, Francja, Irlandia, Niemcy, Portugalia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy [39.]

### **3.3. Ozurdex® a niezaspokojona potrzeba medyczna (*unmet need*)**

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki, którzy uznani są za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu, deksametazon podawany w postaci implantu do ciała szklistego, dobrze wpisuje się w priorytety zdrowotne, które oprócz poprawy mierzalnych wyników leczenia, stanowiących ocenę



skuteczności terapii, obejmują również troskę o utrzymanie poziomu a w razie konieczności również poprawę jakości życia pacjentów z cukrzycą.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Ozurdex®, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: "Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICD-10 H 35.8)" [5].

Cukrzyca towarzysząca liczne, poważne powikłania okulistyczne, które nieleczone lub nieodpowiednio kontrolowane odpowiednio prowadzą do nieodwracalnej ślepoty, co ściśle koreluje z jakością życia pacjentów (aspekt psychologiczny, funkcjonowanie społeczne, trudności w codziennych czynnościach). Powikłania te obejmują m.in. uszkodzenie siatkówki, nazywane retinopatią cukrzycową, która jest główną przyczyną utraty wzroku u osób w wieku produkcyjnym (jest odpowiedzialna za blisko 5% spośród 39 mln przypadków ślepoty na świecie). Szczególnie narażone na zachorowanie są osoby z krajów wysokorozwiniętych. Ryzyko wtórnej utraty wzroku u chorych na cukrzycę jest ponad 25-krotnie wyższe niż w populacji osób niecierpiących na tę chorobę. W Polsce na choroby siatkówki, w tym przede wszystkim (ponad 95%) na choroby płamki – AMD, DME i RVO, choruje ponad 1,4 mln osób, spośród których 40-50 tys. nieodwracalnie, obuocznie utraciło widzenie (tzw. prawna ślepota). Zauważalna jest tendencja wzrostowa występowania chorób płamki. Najczęstszą przyczyną zaburzeń widzenia u osób z DR jest cukrzycowy obrzęk płamki [40, 42, 43].

Obecnie w Polsce przybywa rocznie około 10 tys. osób z obuoczną prawną ślepotą spowodowaną chorobami płamki [40, 41].

Szacuje się, że około połowa pacjentów z DME straci 2 lub więcej linii ostrości widzenia (*visual acuity*, VA) w ciągu dwóch lat [22]. W przypadku braku leczenia 24% oczu z CSME oraz 33% oczu z ciDME (ang. *center-involving diabetic macular edema*) będzie dotknięte umiarkowaną utratą wzroku ( $\geq 15$  liter w skali ETDRS) w ciągu trzech lat. [44]. Utrata wzroku ma znaczący negatywny wpływ na fizyczne, emocjonalne i społeczne samopoczucie pacjentów i wiąże się z niższą jakością życia [22, 45, 46].

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 [47, 48, 49].

Oprócz wpływu pogorszenia widzenia na wykonywanie codziennych czynności obserwuje się również negatywny wpływ utraty, bądź pogorszenia wzroku na zdrowie psychiczne pacjenta, wywołując poczucie izolacji zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Jakość życia mierzona przy użyciu NEI VFQ-25, jest znacznie niższa u chorych na cukrzycę z występującym DME [48, 49, 50]. Badając wpływ DME na jakość życia trzeba mieć na uwadze gorszy stan zdrowia pacjentów, ze względu na ich 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 [51].

Podsumowując, osoby cierpiące na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem płamki, które uznane są za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu, deksametazon podawany doszklitkowo w postaci produktu leczniczego Ozurdex® stanowi niezwykle wartościową opcję terapeutyczną, poprawiającą w krótkim czasie ostrość widzenia w analizowanej populacji pacjentów, przyczyniając się tym samym do istotnej poprawy jakości życia wśród ocenianej grupy chorych.

W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów, powinna stanowić terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi HTA 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 zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce 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 [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3],[4].

Potencjalnymi komparatorami dla ocenianej interwencji są: inne steroidy (triamcynolon, fluocynolon) oraz leki z grupy anty-VEGF (ranibizumab, bewacyzumab, aflibercept i pegaptanib). W celu wyłonienia najbardziej adekwatnych komparatorów analizowano: polską praktykę kliniczną, polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, zarejestrowane wskazanie, status refundacyjny, dostępność badań klinicznych oraz opinię ekspertów na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego [20].

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorcze informacje dotyczące potencjalnych interwencji alternatywnych dla deksametazonu podawanego doszkliskowo (produkt leczniczy Ozurdex®) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) u dorosłych uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Tabela 8. Wybór komparatora w leczeniu DME

Potencjalny komparator	Polska praktyka kliniczna	Wytyczne (Polska)	Wytyczne (zagranica)	ChPL (wskazanie)	Status refundacyjny	Badania	Opinie ekspertów
Placebo/obserwacja	■	+/- <sup>2</sup>	+/- (4/8)	nd	nd	+	■
Steroidy	Triamcynolon (Kenalog)*	■	+ (5/8) w tym (3/8)*	-	-	+ <sup>1</sup>	■
	Fluocynolon (Retisert, Iluvien)	■	+/- (4/8) w tym (1/8)*	-	-	+ <sup>1</sup>	■
Anty-VEGF	Ranibizumab (Lucentis)*	■	+ (8/8) w tym (5/8)*	+	+/- <sup>4</sup>	+ <sup>1</sup>	■
	Bewacyzumab (Avastin)*	■	+ (6/8) w tym (2/8)*	-	-	+ <sup>1</sup>	■

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Aflibercept (Eylea)	+	+/- <sup>2</sup>	+/- (4/8) w tym (1/8)*	+	+/- <sup>4</sup>	+ <sup>1</sup>	+
Pegaptanib (Macugen)	-	+/- <sup>3</sup>	+/- (4/8)	-	-	+ <sup>1</sup>	-

\*Możliwa terapia złożona z laseroterapią;

<sup>1</sup>Brak badań *head-to-head* z DEX, badania do pośredniej (przez wspólny komparator)

<sup>2</sup>Wskazany jedynie przez PTO 2014;

<sup>3</sup>Wskazany jedynie przez PTD 2015;

<sup>4</sup>Lek jest refundowany w ramach programu lekowego w innym wskazaniu (Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem)

Z zebranych powyżej informacji wynika, że wśród aktywnych opcji terapeutycznych, które mogłyby stanowić interwencję alternatywną najlepiej prezentuje się triamcynolon spośród sterydów [redacted] oraz ranibizumab spośród anty-VEGF [redacted]

Bardziej szczegółowe informacje podsumowujące wyniki badania ankietowego [20] przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych, które dotyczyły analizowanej populacji pacjentów (zaburzenia widzenia spowodowane DME u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu) zamieszczono w tabeli poniżej. [redacted]

Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatora na podstawie badania ankietowego [20], dla populacji – zaburzenia widzenia spowodowane DME u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu)

Potencjalny komparator	Możliwość zastąpienia terapii przez DEX	Najtańsza opcja	Najskuteczniejsza opcja	Wskazany komparator
Steroidy	Triamcynolon (Kenalog)*	█	█	█
	Fluocynolon (Retisert, Iluvien)	█	█	█
Anty-VEGF	Ranibizumab (Lucentis)	█	█	█
	Bewacyzumab (Avastin)	█	█	█
	Aflibercept (Eylea)	█	█	[redacted]
Laseroterapia	[redacted]	[redacted]	█	█
Obserwacja	[redacted]	[redacted]	█	[redacted]

Mając na uwadze zalecenia HTA odnośnie wyboru interwencji alternatywnej, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, stan finansowania technologii opcjonalnych, zarejestrowane wskazania potencjalnych opcji terapeutycznych, dostępność badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych, uznano, iż komparatorami dla ocenianej interwencji (deksametazon podawany w postaci implantu doszkliskowego) w analizowanym wskazaniu jest lek z tej samej grupy (kortykosteroid) – triamcynolon oraz obserwacja (strategia *watch and wait*).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono poniżej.

Tabela 10. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem

Komparator	Uzasadnienie
Triamcynolon (Kenalog)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowany powszechnie w polskiej praktyce klinicznej;</li> <li>• Rekomendowany przez polskie (PTO 2014) oraz zagraniczne wytyczne kliniczne;</li> <li>• Doniesienia kliniczne z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizowanej populacji pacjentów;</li> <li>• Stanowi terapię, która potencjalnie może zostać zastąpiona przez deksametazon podawany dożłknięto;</li> </ul>
Obserwacja (strategia <i>watch and wait</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowana w polskiej praktyce klinicznej;</li> <li>• Wymieniana w polskich (PTO 2014) oraz zagranicznych wytycznych klinicznych jako opcja postępowania w omawianej jednostce chorobowej ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji pacjentów z DME niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami oraz subpopulacji pacjentów z DME niemogących się poddać leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami;</li> <li>• Najtańsza opcja postępowania terapeutycznego w DME w Polsce</li> <li>• Dostępność doniesień naukowych oceniających efektywność stosowania w przedmiotowym wskazaniu.</li> </ul>

Powyższy wybór spełnia zatem zarówno kryteria formalno-prawne jak i zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki najczęściej stosowane w Polsce). Należy również podkreślić, iż wybrane powyżej komparatory mogą zostać zastąpione (na podstawie opinii ankietowanych ekspertów medycznych) przez nową interwencję tj. deksametazon w postaci implantu do ciała szklistego (produkt leczniczy Ozurdex®).

Charakterystykę poszczególnych interwencji alternatywnych, stanowiących technologie opcjonalne wobec ocenianej, w tym sposób i poziom ich finansowania przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.1.1. Triamcynolon

##### Mechanizm działania – produkt leczniczy Kenalog®

Triamcynolon jest glikokortykosteroidem, pochodną prednizolonu. Sposób działania leku nie jest całkowicie wyjaśniony. Kenalog działa silnie przeciwzapalnie i przeciwuczuleniowo, nie powoduje jednak zatrzymywania sodu, a w związku z tym i wody w ustroju. Przeciwzapalne działanie preparatu Kenalog jest 5 razy mocniejsze niż działanie hydrokortyzonu. Preparat jest trudno rozpuszczalny i w związku z tym długo wchłaniany [52, 53].

##### Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Kenalog

Triamcynolon podawany dożłknięto jest wskazany w leczeniu:

- klinicznie istotny cukrzycowy obrzęk plamki, nie odpowiadający na konwencjonalne leczenie laserem;
- pseudofakijny torbielowaty obrzęk plamki, niereagujący na konwencjonalne metody leczenia;
- obrzęk plamki związany z BRVO, niereagujący na terapię laserem (lub nie wykazano skuteczności tej metody leczenia);
- inną niż niedokrwienna postać CRVO związana z pogorszeniem widzenia z lub bez obrzęku plamki;
- wybrane przypadki wysiękowego AMD, często w połączeniu z terapią fotodynamiczną z werteporfiną [54].

W Polsce triamcynolon w leczeniu DME jest podawany *off-label*.

### Dawkowanie i sposób podania

Zalecaną dawką podawanego doszkliskowo triamcynolonu we wskazaniu cukrzycowy obrzęk płamki jest: 4 mg/0,1 ml [55, 56, 57].

#### Sposób podawania

W analizowanym wskazaniu triamcynolon podawany jest do ciała szklanego. Najczęściej miejscem iniekcji jest dolnoskroniowa ćwiartka oka w celu uniknięcia osadzenia się leku z przodu osi widzenia. Wkłucie należy wykonać w odległości 3 mm od rąbka tęczęwki celem uniknięcia przejścia igły przez podstawę ciała szklanego. Wstrzyknięcie leku powinno mieć formę jednego, płynnego ruchu. Po podaniu triamcynolonu przeprowadza się pośrednią oftalmoskopię w celu sprawdzenia poprawności wstrzyknięcia oraz braku wystąpienia ewentualnych powikłań. W miejscu iniekcji należy zastosować roztwór z antybiotykiem. W ciągu 7 dni po iniekcji miejscowo należy podawać krople z roztworem antybiotyku [55].

### Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do stosowania triamcynolonu są:

- nadwrażliwość na substancję czynną oraz jakąkolwiek substancję pomocniczą;
- zaburzenia czynności ochronnych oka, np. zapalenie powiek, zespół suchego oka, przewlekła niedrożność przewodu nosowo-łzowego i obecność pęcherzyka filtracyjnego;
- jaskra lub podejrzenie jaskry;
- dodatkowe przyczyny ogólnosystemowej immunosupresji niezwiązanej z cukrzycą, które mogłyby zwiększać ryzyko wystąpienia infekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej [55].

Po doszkliskowym podaniu triamcynolonu wzrasta ryzyko wystąpienia: podwyższonego IOP, zaćmy, zapalenia gałki ocznej oraz krwawienia w obrębie ciała szklanego [54, 58].

#### **4.1.1. Obserwacja (strategia *watch and wait*)**

Strategia *watch and wait* polega na obserwacji stanu pacjenta, mającej na celu kontrolę parametrów uznawanych za adekwatne w ocenie postępu choroby.

W badaniach randomizowanych zaślepionych celem maskowania zastosowanej interwencji podawano iniekcję pozorowaną (*sham*). Dodatkowo w badaniach klinicznych u pacjentów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego zaćmy, taki zabieg przeprowadzano. Natomiast u chorych z proliferacyjną postacią retinopatii (PDR, ang. *proliferative diabetic retinopathy*) w ramach strategii *watch and wait*, dopuszczalne jest zastosowanie panfotokoagulacji laserowej.

### **4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Technologiami opcjonalnymi w analizowanych wskazaniach, w sprawie finansowania deksametazonu (Ozurdex®), są uwzględnione w niniejszej analizie komparatory, tj. triamcynolon oraz obserwacja (strategia *watch and wait*).

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)*

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu analizowanych wskazań klinicznych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. [4]).

Triamcynolon w analizowanym wskazaniu nie jest objęty finansowaniem ze środków płatnika publicznego (NFZ). Ocena statusu finansowania nie dotyczy drugiej interwencji alternatywnej tj. obserwacji (strategia *watch and wait*).

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia 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 sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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 implantu deksametazon podawanego do ciała szklistego, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem płamki. Na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, dostępności danych odnośnie poszczególnych efektów zdrowotnych we włączonych badaniach oraz opinii ekspertów medycznych [20] w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

a) Skuteczność:

- poprawa BCVA (% pts z  $\geq 15$  literowa,  $\geq 10$  literowa poprawą ostrości widzenia względem wartości wyjściowych);
- ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA  $\geq 20/40$  wg tablic Snellena);
- redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych;
- czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA;
- jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25;

b) Bezpieczeństwo:

- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- AEs ogółem;
- oczne AEs;
- ciężkie AEs;
- parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP  $\geq 25$  mmHg, itp.);
- zaćma;
- zgony.

Oceniane punkty końcowe były analizowane w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy, ■

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Z uwagi na możliwość stosowania deksametazonu w leczeniu skojarzonym z fotokoagulacją laserową, istotne dane z tego zakresu dotyczące w praktyce rozszerzenia do kolejnej linii leczenia dorosłych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, przedstawiono jako dodatkowe dane efektywności klinicznej.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie dodatkowo badań obserwacyjnych (retrospektywnych) oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji;
- badania nierandomizowane, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.



## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Ozurdex®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Pacjenci w wieku $\geq 18$ r.ż. z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujący na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.
<b>Interwencja</b>	Dekametazon 700 $\mu$ g w postaci implantu do ciała szklanego (Ozurdex®)* PRN co $\geq 6$ miesięcy
<b>Komparatory</b>	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja (strategia <i>watch and wait</i>);</li> <li>• triamcynolon (Kenalog) w dawce 4 mg/0,1 ml PRN (co <math>\geq 3</math> miesiące).</li> </ul>
<b>Wyniki<sup>^</sup></b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poprawa BCVA (% pts z <math>\geq 15</math> literowa, <math>\geq 10</math> literowa poprawą ostrości widzenia względem wartości wyjściowych);</li> <li>▪ ostrość wzroku (średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z BCVA <math>\geq 20/40</math> wg tablic Snellena);</li> <li>▪ redukcja centralnej grubości siatkówki (średnia zmiana CRT) względem wartości wyjściowych;</li> <li>▪ czas do wystąpienia istotnej poprawy BCVA;</li> <li>▪ jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25;</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);</li> <li>▪ AEs ogółem;</li> <li>▪ oczne AEs;</li> <li>▪ ciężkie AEs;</li> <li>▪ parametry dotyczące IOP (stosowanie leczenia obniżającego IOP, IOP <math>\geq 25</math> mmHg, itp.);</li> <li>▪ zaćma;</li> <li>▪ zgony;</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) <i>head-to-head</i> **
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane;</li> <li>▪ Badania/wyniki nieopublikowane, dla których uzyskano dostęp do raportu z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>, CSR)<sup>^^</sup>;</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>

\*Dawkowanie i sposób podania zgodne z opisem programu lekowego i ChPL;

\*\*w przypadku braku danych w publikacji głównej rozpatrzono możliwość ekstrakcji danych z nieopublikowanego raportu SMC-HTA 2014 lub CSR;

<sup>^</sup>oceniano dla okresu co najmniej 6 miesięcy;

<sup>^^</sup>lub których wyniki były prezentowane w raporcie SMC-HTA 2014

## 8. ZAŁĄCZNIK - WYSZUKIWANIE REKOMENDACJI REFUNDACYJNYCH - ŹRÓDŁA

Tabela 12. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla deksametazon – implant doszklstkowy (Ozurdex®) w analizowanym wskazaniu (stan wyszukiwania październik 2015 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	<a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Australia	<a href="https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1">https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1</a>
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Nowa Zelandia	<a href="http://www.pharmac.govt.nz/">http://www.pharmac.govt.nz/</a>
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)</i>	Kanada	<a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/Home">http://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Walia	<a href="http://www.awmsg.org/">http://www.awmsg.org/</a>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Francja	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012</a>
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	<a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	<a href="http://www.sbu.se/en/">http://www.sbu.se/en/</a>

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
  2. 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.).
  3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
  4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86).
  5. Projekt programu lekowego: "Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)" (ICD-10 H 35.8).
  6. Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex® - udostępnione przez Zleceniodawcę.
  7. <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=2568>.
  8. Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki – Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, 2014, [www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl),
  9. Przeździecka-Dołyk J, Obrzęk plamki, <http://www.edukacja.przegladokulistyczny.pl/obrzek-plamki>, dostęp 27 października 2015r.
  10. Stankiewicz A, Spyra M, Leczenie obrzęku plamki w przebiegu retinopatii cukrzycowej i zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, *Przewodnik Lekarza* 2012/1, 11-13.
  11. Kanclerz P, Raczyńska K, Zastosowanie bewacizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2011, tom 5, nr 4, 317–322.
  12. Sieradzki J, *Cukrzyca*, tom II, wydanie I, Via Medica, Gdańsk 2006.
  13. Wenick AS, Bressler NM, Diabetic Macular Edema: Current and Emerging Therapies, *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan-Mar; 19(1): 4–12.
  14. Nowosielska A, Grabska-Liberek I, Gurdziel K, Jamrozy-Witkowska A, Jankowska-Lech I, Zastosowanie inhibitorów VEGF w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, *Postępy Nauk Medycznych* 6/2009.
  15. Gawęcki M, Fotokoagulacja laserowa czy terapia doszklistkowa – dylematy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, *Medical Education*, Vol. 1/Nr 2 (2)/2014; 68-75.
  16. [http://www.uratujswojwzrok.pl/co\\_to\\_jest\\_dme.php](http://www.uratujswojwzrok.pl/co_to_jest_dme.php).
  17. [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/oczy/cukrzycowy-obrzek-plamki-dme-choroba-oczu-ktora-prowadzi-do-utraty-wzr\\_38326.html?page=1](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/oczy/cukrzycowy-obrzek-plamki-dme-choroba-oczu-ktora-prowadzi-do-utraty-wzr_38326.html?page=1).
  18. Przeździecka-Dołyk J, Wytyczne dotyczące retinopatii cukrzycowej. cz. 1 i 2, *Przegląd Okulistyczny*, [http://www.przegladokulistyczny.pl/wytyczne\\_dotyczce\\_retinopatii](http://www.przegladokulistyczny.pl/wytyczne_dotyczce_retinopatii).
  19. Wilczyński M, Borucka AI, Program Edukacyjny "Kompendium Okulistyki", Zeszyt 3., wrzesień 2008 Powikłania okulistyczne cukrzycy, Warszawa.
- 
21. <http://www.bausch.com.pl/pl-pl/problemy-zwi%C4%85zane-z-narz%C4%85dem-wzroku/choroby-i-zaburzenia/cukrzycowy-obrz%C4%99k-plamki/>.
  22. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B, Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema - Pathophysiology, screening, and novel therapies, *Diabetes Care* 26:2653–2664, 2003.
  23. <http://www.medscape.org/viewarticle/557986>.
  24. [http://www.uratujswojwzrok.pl/powiklania\\_oczne\\_w\\_cukrzycy.php](http://www.uratujswojwzrok.pl/powiklania_oczne_w_cukrzycy.php).

25. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011; 2(6): 98-104.
26. International Diabetes Federation, Europe, Diabetes & blindness due to DME, [https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%2520Toolkit\\_Backgrounder\\_FINAL.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%2520Toolkit_Backgrounder_FINAL.pdf).
27. Jamrozy-Witkowska A, Grabska-Liberek I, Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 6/2009, s. 433-437, <http://www.czytelniamedyczna.pl/3135,laseroterapia-w-retinopatii-cukrzycowej.html>.
28. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW, A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-VEGF injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continues bevacizumab monotherapy, *Retina*. 2015 Aug;35(8):1604-14.
29. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabetologia Kliniczna*, 2015, tom 4, Suplement A.
30. Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft, Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA), Therapie der diabetischen Makulopathie, kwiecień 2013, [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme\\_zur\\_Therapie\\_der\\_diabetischen\\_Makulopathie\\_5.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_diabetischen_Makulopathie_5.pdf)
31. Royal College of Ophthalmologists, Diabetic Retinopathy Guidelines, grudzień 2012, <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.
32. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2014, <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
33. American Optometric Association, Eye Care of the Patient with Diabetes Mellitus, 2014, <http://www.aoa.org/Documents/EBO/EyeCareOfThePatientWithDiabetesMellitus%20CPG3.pdf>
34. Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guideline Expert Committee, Clinical Practice Guidelines, Retinopathy 2013, / *Can J Diabetes* 37 (2013) S137eS141.
35. Canadian Ophthalmological Society, Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy, *Can J Ophthalmol* 2012;47:1–30.
36. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, C Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U, New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel, *Eye* (2012) 26, 485–493.
37. Australian Diabetes Society, Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy, 2008, [https://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf](https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf)
38. Food and Drug Administration, [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo)
39. Dane odnośnie finansowania produktu leczniczego Ozurdex w innych krajach Europy – nadesłane przez firmę Zlecającą
40. Sobierajski T, Stankiewicz A, Raport zatrzymać epidemię ślepoty, <http://retina.neo.pl/raport.pdf>.
41. [http://www.who.int/blindness/Vision2020\\_report.pdf](http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf).
42. Jain A, Varshney N, Smith C, The Evolving Treatment Options for Diabetic Macular Edema, *International Journal of Inflammation*, Vol. 2013, Article ID 689276, 10 pages.
43. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M, Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort, Hindawi Publishing Corporation *Journal of Ophthalmology*, Vol. 2012, Article ID 159167, 6 pages.
44. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin M, Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment, *Survey of Ophthalmology* Vol. 54 nr 1 January–February 2009.
45. Brown GC, Vision and Quality of life, *Tr. Am. Ophth. Soc.* Vol, XCVII, 1999.
46. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, Fortuny J, Burden of illness of diabetic macular edema: literature review, *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 7, 2010, 1587–1597.
47. Barbeau M, Gonder J, Walker V, Maschio M, Zaour N, Li R, 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.

48. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L, Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema, *Br J Ophthalmol* 2008;92:89–92.
  49. Klein R, Moss SE, Klein BEK, Gutierrez P, Mangione CM, The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus, *Arch Ophthalmol* 2001, 119: 733-740.
  50. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BEK, Klein R, Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, 2011, *Ophthalmology*. 2011 February; 118(2): 353–358.
  51. Peters CM, James AI, Tran I, Kambarian J, Colman S., Apte RS, Blinder KJ, Shah GK, Kymes SM, The Impact of Diabetic Macular Edema on the Daily Lives of Diabetic Adults---A Qualitative Study, 2012.
  52. <http://www.przychodnia.pl/el/leki.php3?lek=1195>.
  53. <http://reference.medscape.com/drug/trivaris-intravitreal-triamcinolone-intravitreal-999656#10>.
  54. <http://www.aao.org/eyenet/article/intravitreal-kenalog-injections?oct-2004>
  55. Vedantham V, Kim R, Intravitreal injection of triamcinolone acetate for diabetic macular edema: Principles and practice, *Indian J Ophthalmol* 2006;54:133-7.
  56. Ip MS, Intravitreal Injection of Triamcinolone An emerging treatment for diabetic macular edema, *Diabetes Care*, 2004 Vol. 27, nr 7, 1794-1797.
  57. [http://eyewiki.aao.org/Intravitreal\\_Injections](http://eyewiki.aao.org/Intravitreal_Injections).
  58. <http://reference.medscape.com/drug/trivaris-intravitreal-triamcinolone-intravitreal-999656#5>
- 
60. Omulecki W, Romaniuk W, Samoliński B, Stankiewicz A, Pacholec M, Gierczyński J, Gryglewicz J, Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się, Okulistyka i choroby siatkówki w aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się, Warszawa, 2015.
  61. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-64.
  62. Stankiewicz A., Cukrzycowe powikłania narządu wzroku – uwarunkowania diagnostyczno – terapeutyczne. *Klinika Oczna* 2012, 111 (3); 216-219.
  63. Mirkiewicz – Sieradzka B. Postępy w diagnostyce i w leczeniu retinopatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna* 2006, tom 7, 1, 30.36
  64. GUS, Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011.
  65. Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce. Edycja 2013  
[http://www.stopacukrzycowa.com/cukrzyca\\_ukryta\\_pandemia\\_polska\\_raport\\_2013.pdf](http://www.stopacukrzycowa.com/cukrzyca_ukryta_pandemia_polska_raport_2013.pdf)
  66. Minissian DC, Owens DR, Reidy A, Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England, *Br J Ophthalmol* 2012;96:345e349.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki (opracowana na podstawie zaleceń <i>International Council of Ophthalmology</i> oraz <i>American Academy of Ophthalmology</i> ) [9] .....	12
Tabela 2. Dane epidemiologiczne dotyczące DME .....	16
Tabela 3. Populacja pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki kwalifikujących się do leczenia deksametazonem.....	16
<b>Tabela 4. Polskie i światowe wytyczne dotyczące leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (DME).....</b>	<b>22</b>
Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne –produkt leczniczy Ozurdex® [6] .....	26
Tabela 6. Rekomendacje dotyczące refundacji deksametazonu w formie implantu do ciała szklistego w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki .....	30
<b>Tabela 7. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Ozurdex® w innych krajach [39].....</b>	<b>32</b>
Tabela 8. Wybór komparatora w leczeniu DME .....	34
Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatora na podstawie badania ankietowego [20], dla populacji – zaburzenia widzenia spowodowane DME u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu) .....	35
Tabela 10. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem .....	36
Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	41
<b>Tabela 12. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla deksametazon – implant doszklistkowy (Ozurdex®) w analizowanym wskazaniu (stan wyszukiwania październik 2015 r.).....</b>	<b>42</b>

## **11. SPIS RYSUNKÓW**

<b>Rysunek 1. Schemat obrazujący patofizjologię DME [11].....</b>	<b>13</b>
<b>Rysunek 2. Schemat podawania zastrzyków doszkliskowych na podstawie DOG 2013r.....</b>	<b>18</b>
<b>Rysunek 3. Schemat laseroterapii płamki na podstawie zaleceń DOG 2013 [8].....</b>	<b>20</b>