



IGNORANTIA NOCET

Vabysmo[®] (farycymab)
w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych
w ramach programu lekowego B.70
(ICD-10: H35.3, H36.0)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Sp. z o. o.

Warszawa, 09.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 9 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2023.9.KDe z dnia 18 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 9 grudnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów drowotnych.; • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów.
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis niezaspokojonej potrzeby.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogeneza	19
3.4. Rozpoznawanie.....	23
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	27
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	27
3.5.2. Rokowanie i powikłania	29
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	31
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	35
3.6.1. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	38
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	40
3.7.1. Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne.....	40
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	59
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	66
4. Interwencja – farycymab	71

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania farycymabu	75
5. Komparatory	79
5.1. Inhibitory anty-VEGF – aflibercept, ranibizumab, brolicyzumab.....	88
6. Efekty zdrowotne.....	93
7. Rodzaj i jakość dowodów	96
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	97
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
8. Spis tabel	101
9. Bibliografia.....	102

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µm	Mikrometr
AAO	ang. <i>American Academy of Ophthalmology</i> – Amerykańska Akademia Oftalmologii
ACE	ang. <i>acetylcholine</i> – acetylocholina
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
AFL	Aflibercept
AGEs	ang. <i>Advanced Glycation End Products</i> – produkty końcowe zaawansowanej glikacji
AMD	ang. <i>Age-related Macular Degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
Ang-2	ang. <i>angiopoietin-2</i> – angiopoetyna-2
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AREDS	ang. <i>Age-Related Eye Disease Study</i> – badania chorób oczu związanych z wiekiem
AT1	angiotensyna 1
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BEW	Bewacyzumab
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BRO	Brolucyzumab
BRVO	ang. <i>branch retinal vein occlusion</i> – niedrożność gałęzi żyły siatkówki
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI-DME	ang. <i>center involved diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki z centralnym zajęciem środka
CME	ang. <i>cystoid macular edema</i> – postać torbielowata
CNV	ang. <i>choroidal neovascularization</i> – neowaskularyzacja naczyniówkowa
CRA	ang. <i>retinochoroidal anastomosis</i> – anastomoza siatkówkowo-naczyniówkowa
CRT	ang. <i>central retinal thickness</i> – centralna grubość siatkówki
CRVO	ang. <i>central retinal vein occlusion</i> – niedrożność żyły środkowej siatkówki
CSME	ang. <i>clinically significant macular edema</i> – klinicznie istotny obrzęk plamki
CST	ang. <i>central subfield thickness</i> – grubość siatkówki w polu centralnym
DCP	ang. <i>deep capillary plexus</i> – głęboki splot kapilarny
DD	ang. <i>disc diameter</i> – średnica tarczy nerwu II
DEX	Deksametazon

Skrót	Rozwinięcie
DME	ang. <i>Diabetic Macular Edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki
DR	ang. <i>Diabetic Retinopathy</i> – retinopatia cukrzycowa
DRT	ang. <i>diffuse retinal thickening</i> – postać gąbczasta (rozlana)
EFAB	ang. <i>European Forum Against Blindness</i> – Europejskie Forum Przeciw Ślepcie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESO	ang. <i>The Emirates Society of Ophthalmology</i> – Towarzystwo Okulistyczne w Emiratach Arabskich
ETDRS	ang. <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> – badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej
EURETINA	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Chorób Siatkówki
FA	ang. <i>fluorescein angiography</i> – angiografia fluoresceinowa
FAR	Farycymab
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FOEP	Fińskie Towarzystwo Okulistyczne
G-BA	niem. <i>Gemeinsamen Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA1c	hemoglobina glikowana
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10/ICD-11	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICO	ang. <i>International Council of Ophthalmology</i> – Międzynarodowa Rada Oftalmologii
IDF	Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne
IgG1	immunoglobulina G1
IL-6	interleukina 6
IOP	ang. <i>Intraocular Pressure</i> – ciśnienie wewnątrzgałkowe
IRF	ang. <i>intraretinal fluid</i> – płyn śródsiatkówkowy
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LED	ang. <i>light-emitting diode</i> – dioda elektroluminescencyjna
LSU	ang. <i>lipoprotein lipase stimulating unit</i> – jednostka aktywująca lipazę lipoproteinową
m	Metr
MCP-1	ang. <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> – białko chemotaktyczne monocytów
mg/dobę	miligram/dobę
MNV	ang. <i>macular neovascularization</i> – neowaskularyzacja plamki
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
nAMD	ang. <i>Neovascular age-related macular degeneration</i> – wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
NCI-DME	ang. <i>non-center involved diabetic macular edema</i> – cukrzycowy obrzęk plamki bez centralnego zajęcia środka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NSCLC	ang. <i>non-small-cell lung carcinoma</i> – niedrobnokomórkowy rak płuca
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia komputerowa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCV	ang. <i>polypoidal choroidal vasculopathy</i> – polipoidalna waskulopatia naczyńkowa
PDR	ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa
PDT	ang. <i>photodynamic therapy</i> – terapia fotodynamiczna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIGF	ang. <i>Placental Growth Factor</i> – łożyskowy czynnik wzrostu
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTI	ang. <i>personalized treatment interval</i> – spersonalizowane odstępy leczenia
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RAN	Ranibizumab
RAP	ang. <i>retinal angiomatous proliferation</i> – naczyniowa proliferacja siatkówki
RCO	ang. <i>The Royal College of Ophthalmologists</i> – Królewskie Kolegium Oftalmologów
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
ROP	ang. <i>retinopathy of prematurity</i> – retinopatia wcześniaków
RPE	ang. <i>retinal pigment epithelium</i> – nabłonek barwnikowy siatkówki
RTA	ang. <i>retinal thickness analyzer</i> – analizator grubości siatkówki
RVO	ang. <i>retinal vein occlusion</i> – niedrożność żyły środkowej siatkówki
SCOP	Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich
SD-OCT	ang. <i>spectral coherence optical tomography</i> – spektralna koherentna tomografia optyczna
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SRD	ang. <i>serous retinal detachment</i> – postać surowicza
SRF	ang. <i>subretinal fluid</i> – płyn podsiatkówkowy
Tie-2	ang. <i>tunica intima endothelial kinase 2</i> – receptor, przejawiający aktywność kinazy tyrozynowej
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
USG	Ultrasonografia
VA	ang. <i>visual acuity</i> – ostrość wzroku
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego
VEGFR	ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i> – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyń
VFQ	ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> – kwestionariusz funkcji wzrokowych
VMA	ang. <i>vitreomacular adhesion</i> – zrost szkliskowo-naczyniowy

Skrót	Rozwinięcie
WARMGS	ang. <i>Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System</i> – system klasyfikacji makulopatii związanej z wiekiem

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo®* populację docelową dla farycymabu stanowią dorośli chorzy na:

- neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);
- zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest terminem określającym zmiany związane ze starzeniem się centralnej części siatkówki (plamki), odpowiedzialnej za ostrość widzenia i rozpoznawanie barw, bez istotnych towarzyszących przyczyn u osób po 50 roku życia. Jest nabytą, przewlekłą i postępującą chorobą, prowadzącą do nieodwracalnej utraty widzenia centralnego i stanowi główną przyczynę ślepoty w populacjach krajów rozwiniętych.

Cukrzycowy obrzęk plamki stanowi główną przyczynę utraty wzroku u dorosłych chorych na retinopatię cukrzycową. Obrzęk plamki definiuje się jako pogrubienie siatkówki obejmujące obszar 1 średnicy tarczy nerwu II od centrum dołka, na którym stwierdza się występowanie płynu lub wysięków twardych.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla farycymabu.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Choroby oczu stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny, a częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Pogorszenie wzroku spowodowane chorobami siatkówki może w prowadzić do jego całkowitej utraty. Stanowi to poważny problem dla zdrowia publicznego, ze źle rokującymi prognozami, z uwagi na rosnącą chorobowość. nAMD postępuje gwałtownie i szybko doprowadza do poważnego upośledzenia widzenia, a nieleczone może doprowadzić nawet do trwałej utraty widzenia centralnego. Co więcej, pomimo powszechnego stosowania doszkliskowych terapii anti-VEGF, nAMD wciąż pozostaje główną przyczyną utraty wzroku. Wystąpienie DME należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i jest drugą po AMD pod względem częstości przyczyną trwałego upośledzenia wzroku. Do rozwoju DME może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Stanowi to poważny problem dla zdrowia publicznego, ze źle rokującymi prognozami, z uwagi na rosnącą częstość występowania cukrzycy.

Utrata wzroku spowodowana zarówno nAMD jak i DME, negatywnie wpływa na samodzielność, niezależność, produktywność i mobilność, a także na jakość życia i samopoczucie psychiczne chorego. Utrata zdolności prowadzenia pojazdów, a także zmniejszona zdolność do wykonywania innych codziennych czynności przyczynia się znacznie do zmniejszenia jakości życia, zwiększonej potrzeby pomocy ze strony opiekuna, a także zwiększonej śmiertelności.

Ze względu na częste iniekcje, aktualnie stosowane opcje terapeutyczne mogą być uciążliwe dla chorych, opiekunów, lekarzy oraz systemów opieki zdrowotnej, co koreluje z gorszym przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia, a z czasem, z niemożnością utrzymania

dotychczasowej ostrości wzroku. Doszkliskowa terapia anti-VEGF stosowana w przebiegu nAMD i DME u wielu chorych przynosi pozytywne rezultaty, jednakże istnieje niezaspokojona potrzeba nowych opcji leczenia. Mogłyby one poprawić kontrolę choroby, zmniejszając tym samym potrzebę częstszych iniekcji w celu utrzymania ostrości wzroku na niezmiennym poziomie.

W związku z niezaspokojoną potrzebą innowacyjnych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest opracowanie nowych leków o unikalnych mechanizmach działania. Terapię taką może stanowić **farycymab**, którego główną zaletą jest możliwość wydłużenia odstępów między iniekcjami, z jednoczesnym brakiem pogorszenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Farycymab jest pierwszym i jedynym bispecyficznym przeciwciałem zaprojektowanym do podania doszkliskowego, który jest skierowany na dwa różne szlaki chorobowe, poprzez neutralizację zarówno Ang-2, jak i VEGF-A. Poprzez podwójne hamowanie Ang-2 i VEGF-A lek ten, zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń. Oczekuje się, że **lepszą stabilność naczyniową oferowaną przez podwójny mechanizm działania farycymabu zapewni kompleksową kontrolę choroby**, która umożliwi lekarzom wydłużenie odstępów między zabiegami bez pogarszania skuteczności leczenia. Jednocześnie wiąże się to z mniej uciążliwymi schematami leczenia i harmonogramami monitorowania chorego.

INTERWENCJA

Farycymab dawkowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo®*, stosowany w leczeniu dorosłych chorych na:

- neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);
- zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Vabysmo® (farycymab) jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem z klasy immunoglobulin G1, które działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A). Dzięki podwójnemu zahamowaniu angiopoetyny-2 jak i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń.

nAMD

Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby po 20 i/lub 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące).

DME

Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „*treat-and-extend*”. Odstęp pomiędzy dawkami można wydłużać do 16 tygodni (4 miesiące), zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie.

KOMPARATOR

Inhibitory anti-VEGF finansowane w ramach *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”* w przypadku chorych na:

- **nAMD**, opisane w części A: „*Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)*”, obejmujące:
 - **aflibercept (AFL)**;
 - **ranibizumab (RAN)**;
 - **brolicyzumab (BRO)**;
- **DME**, opisane w części B: „*Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)*”, obejmujące:
 - **aflibercept (AFL)**;

- o **ranibizumab (RAN).**

Dawkowanie zgodne z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych*.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na nAMD i DME, tj.:

- ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA);
- zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST);
- jakość życia;
- częstość dawkowania leku;
- profil bezpieczeństwa.

Dodatkowe punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności w populacji chorych na nAMD, tj.:

- ocena zmian strukturalnych – innych niż CST (neowaskularyzacja naczyń siatkówki);
- ocena aktywności choroby;

Dodatkowe punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności w populacji chorych na DME, tj.:

- ocena zmian strukturalnych – innych niż CST (brak cukrzycowego obrzęku siatkówki oraz brak płynu śródsiatkówkowego i podsiatkówkowego);
- ocena w skali progresji retinopatii cukrzycowej;
- czas do nawrotu choroby

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Vabysmo® (farycymab, FAR) stosowanego w leczeniu dorosłych z chorobami siatkówki, których leczenie jest objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego B.70., tj. wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) oraz zaburzeń widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Vabysmo® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD, ang. *neovascular age-related macular degeneration*);
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*,) [ChPL Vabysmo®].

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego B.70*: „*Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)*”.

Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego do terapii kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – zgodnie z zapisami części A: „*Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)*”.
- cukrzycowego obrzęku plamki – zgodnie z zapisami części B: „*Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)*”.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Vabysmo® (farycymab) jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami *Programu lekowego B.70*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest terminem określającym zmiany związane ze starzeniem się centralnej części siatkówki (plamki), odpowiedzialnej za ostrość widzenia i rozpoznawanie barw, bez istotnych towarzyszących przyczyn u osób po 50 roku życia. Jest nabytą, przewlekłą i postępującą chorobą, prowadzącą do nieodwracalnej utraty widzenia

centralnego i stanowi główną przyczynę ślepoty w populacjach krajów rozwiniętych [PTO 2020, Czajkowski 2020, Adamiec-Mroczek 2014, Figurska 2018].

Klasyfikacja AMD opiera się na systemie WARMGS (ang. *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*). Jest to precyzyjny system klasyfikowania zmian siatkówkowych na podstawie barwnych fotografii dna oka [Łądkowska 2020].

Uproszczony i praktyczny podział AMD opracowany przez AREDS (ang. *Age Related Eye Disease Study*) w oparciu o w/w system klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja typów AMD wg AREDS

Klasyfikacja AMD wg AREDS		
Grupa	Stopień zaawansowania	Rodzaj zmiany
1	Brak AMD	Brak druz lub kilka małych druz (<63 µm średnicy).
2	Wczesna postać AMD	Obecność licznych małych druz, kilku średnich druz (63-124 µm średnicy) lub zaburzenia nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) o umiarkowanym stopniu nasilenia.
3	Średnio zaawansowana postać AMD	Obecność którejkolwiek z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • liczne średnie druzy; • co najmniej jedna duża druza (≥125 µm średnicy); • zanik geograficzny nieobejmujący centrum dołka (ostro odgraniczony, zwykle okrągły lub owalny obszar atrofii RPE).
4	Zaawansowana postać AMD	Obecność co najmniej jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • zanik geograficzny RPE obejmujący centrum dołka; • makulopatia neowaskularna obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularyzacja naczyńkowa (CNV) definiowana jako patologiczne naczynia krwionośne proliferujące z naczyńki do siatkówki przez ubytki w błonie Brucha; • surowicze lub krwotoczne odwarstwienie siatkówki zmysłowej lub RPE; • wysięki twarde (wtórne zjawisko wynikające z przewlekłego przecieku naczyniowego); • włóknisto-naczyniowe proliferacje pod siatkówką i pod RPE; • bliźnię tarczowatą – włóknienie podsiatkówkowe.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji AAO 2022

Zgodnie z klasyfikacją AREDS wyróżnia się dwie główne postaci AMD:

- sucha postać AMD – dotyczy 85-90% wszystkich chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi w plamce;
- wysiękowa (neowaskularna) postać AMD – jest rzadsza, występuje u 10-15% wszystkich chorych na AMD [Gabrych 2022].

Suchą i wysiękową postać AMD cechuje odmienny przebieg i dynamika, jednak obie postaci doprowadzają stopniowo do uszkodzenia widzenia [Gębka 2014]. Postać sucha charakteryzuje się powolnym przebiegiem i stopniowym upośledzeniem centralnego widzenia. Rozwija się ona w początkowej fazie choroby, a wczesne rozpoznanie jest utrudnione ze względu na występowanie niewielkich i mało charakterystycznych objawów. Postać sucha może po pewnym czasie rozwinąć się do wysiękowej postaci AMD, w związku z czym konieczne jest regularne monitorowanie chorego.

Postać wysiękową cechuje powstawanie podsiatkówkowych błon neowaskularnych, wywodzących się z komórek śródbłonka naczyń kapilarnych naczyniówki, które następnie przebijają błonę Brucha i rozrastają się pod siatkówką. W konsekwencji dochodzi do powstawania obrzęków i krwotoków w obrębie siatkówki, co prowadzi do nagłego, szybko postępującego i znaczącego ubytku widzenia [Gabrych 2022, Święch-Zubilewicz 2014].

W 2020 roku opublikowano nowe zasady dotyczące nomenklatury w AMD. Zgodnie z klasyfikacją błon neowaskularnych w AMD, zależnie od lokalizacji nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) wyróżnia się następujące podtypy neowaskularyzacji (MNV¹) [Gawęcki 2021a]:

- typ 1 MNV – neowaskularyzacja zapoczątkowana z krążenia naczyniówkowego, rozrost patologicznych naczyń rozpoczyna się w obrębie choriokapilar i postępuje do przestrzeni pod RPE – stanowi około 60-70% przypadków;
- typ 2 MNV – neowaskularyzacja zapoczątkowana z krążenia naczyniówkowego, nieprawidłowe naczynia rozrastają się z naczyniówki, przez błonę Brucha oraz RPE do przestrzeni podsiatkówkowej – stanowi około 10-17,6% przypadków;
- typ mieszany MNV typ 1 i 2 – neowaskularyzacja zapoczątkowana z krążenia naczyniówkowego, obejmuje zarówno przestrzeń podsiatkówkową, jak i przestrzeń pod RPE – stanowi około 10-30% przypadków;
- typ 3 MNV – neowaskularyzacja zapoczątkowana z krążenia siatkówkowego w głębokim splocie włóscinkowym (DCP), nieprawidłowe naczynia rozrastają się w kierunku zewnętrznych warstw siatkówki aż do naczyniówki – stanowi około 15-30% przypadków;

¹ Skrót od ang. *macular neovascularization* – we wcześniejszej nomenklaturze używano skrótu CNV, który odpowiadał terminowi neowaskularyzacja naczyniówkowa (ang. *choroidal neovascularization*) i nie opisywał precyzyjne pochodzenia patologicznych naczyń

- polipoidalną waskulopatię naczyniówkową (PCV) – jej istotą jest obecność rozgałęziającej się sieci naczyniowej o polipoidalnych zakończeniach oraz aneuryzmalne poszerzenia naczyń na poziomie choriokapilar. Stanowi wariant MNV typu 1 i wyraźnie częściej występuje u osób rasy żółtej [Gawęcki 2021a, Gawęcki 2021b, Łądkowska 2020].

W ramach klasyfikacji ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem można zakwalifikować do kodu H35.3: *Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego* (kod wskazany we wnioskowanym programie lekowym) [Klasyfikacja ICD-10]. Z kolei w klasyfikacji ICD-11, AMD przypisano kod 9B75.0 [Klasyfikacja ICD-11].

Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) stanowi główną przyczynę utraty wzroku u dorosłych chorych na retinopatię cukrzycową (DR) [PTO 2014]. W klasyfikacji ICD-10² brak jest rozpoznania specyficznego dla DME. Kod wskazany we wnioskowanym programie lekowym (H36.0) dotyczy rozpoznania ogólnego, tj. retinopatii cukrzycowej, do którego kwalifikują się również chorzy z populacji docelowej. Chorych na DME można także zakwalifikować do kodu H35.8: inne określone zaburzenia siatkówki³, lub H35.0: retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki [Klasyfikacja ICD-10]. Z kolei w klasyfikacji ICD-11, DME przypisano kod 9B71.02 [Klasyfikacja ICD-11].

DME definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 średnicy tarczy nerwu II (DD) od centrum plamki. Ponadto istnieje definicja klinicznie istotnego obrzęku plamki wprowadzona w celu charakterystyki stopnia zaawansowania zmian oraz ustalenia wskazań do laseroterapii [PTO 2014, Barham 2017, Browning 2018, Hui 2022, Kuroiwa 2021]. Uszkodzenie ściany okołoplamkowych naczyń krwionośnych i wtórne przenikanie osocza krwi pomiędzy warstwy siatkówki w okolicy plamki są czynnikami prowadzącymi do powstania obrzęku. Choroba z reguły dotyczy obu oczu [PTO 2017].

² ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

³ Zgodnie z analizą weryfikacyjną OT.4351.23.2016

Klinicznie istotny obrzęk plamki według ETDRS⁴ został zdefiniowany jako:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołka;
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 µm od dołka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 µm;
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołączka [Hui 2022, PTO 2017].

Obrzęk plamki klasyfikować można również jako: ogniskowy, rozlany, cystoidalny (torbielowaty) oraz mieszany. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację wraz z odpowiadającymi jej definicjami [PTO 2014].

Tabela 2.
Obrzęk plamki klasyfikowany jako ogniskowy, rozlany, cystoidalny (torbielowaty) oraz mieszany

Obrzęk plamki	Definicja
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. Z reguły ma on cechy symetryczności bez obecności wysięków.
Cystoidalny (torbielowaty)	Obrzęk często związany z rozlanym obrzękiem gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie splotowej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu.
Mieszany	Łączy w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTO 2014

⁴ ETDRS (ang. *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*), to wieloletnie badanie prowadzone przez zespół ekspertów pod koniec XX wieku

Poniższa tabela przedstawia międzynarodową klasyfikację cukrzycowego obrzęku plamki oraz zalecenia odnośnie do kontroli [ICO 2014, PTO 2021].

Tabela 3.
Międzynarodowa klasyfikacja cukrzycowego obrzęku plamki oraz zalecenia odnośnie kontroli

Cukrzycowy obrzęk plamki	Objawy w badaniu dna oka	Kontrola
Brak DME	Brak pogrubienia siatkówki oraz wysięków twardych w tylnym biegunie ⁵	Kontrola co 1-2 lata
Obecność DME	Pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w tylnym biegunie	Skierowanie do okulisty
Łagodny DME	Pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w tylnym biegunie poza centralnym polem plamkowym (średnica 1000 µm)	-
Umiarkowany DME	Pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w obrębie centralnego pola plamkowego (średnica 1000 µm) niezajmujące centrum plamki	-
Ciężki DME	Pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde zajmujące centrum plamki	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTO 2021 i ICO 2014

W zależności od etiologii, obrzęk plamki może również zostać określony jako niedokrwienny (spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych), wysiękowy, mieszany albo wywołany przez trakcję szkliskowo-siatkówkową [AOTMiT_Bewacyzumab 2021, PTO 2014].

3.3. Etiologia i patogeneza

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem to wieloczynnikowa, postępująca, przewlekła choroba oczu, której etiologia nie została do końca poznana. Dotyka ona w szczególności osoby po 60 roku życia, przy czym w 2020 roku WHO wskazało jako czynnik ryzyka wiek od 50 roku życia. Rozwój AMD prowadzi do trwałego uszkodzenia centralnej części siatkówki, czyli plamki, posiadającej największe zagęszczenie światłoczułych receptorów (czopków) a tym samym mającej zdolność największej rozdzielczości widzenia [Gabrych 2022].

Zmiany w strukturze plamki związane są z podsiatkówkowymi wylewami krwi, zmianami wysiękowymi, obecnością twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, a także z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Przyczyną

⁵ Biegun tylny gałki ocznej znajduje się w geometrycznym środku twardówki, położonym skroniowo od wyjścia nerwu wzrokowego

zmian zachodzących w strukturze plamki są uszkodzenia jej komórek [IOZ 2016].

Zaburzenia procesów oksydacyjnych, wywołane przez stres oksydacyjny (wpływ wolnych rodników), aktywację układu dopełniacza i stan zapalny prowadzą do zaniku komórek nabłonka barwnikowego i fotoreceptorów i leżą u podstaw powstawania AMD [Czajkowski 2020]. Co więcej choroba ta jest ściśle związana z procesami starzenia. W starzejących się tkankach i komórkach można zdefiniować siedem kluczowych zjawisk, z których sześć zachodzi w zewnętrznych warstwach siatkówki i w efekcie prowadzi do rozwoju AMD. Obejmują one:

- gromadzenie się złogów pozakomórkowych poza nabłonkiem barwnikowym (złogi podstawne oraz druzy);
- zwiększenie sztywności tkanek i zmniejszenie przepuszczalności błony Brucha (zwiększenie grubości i sztywności błony Brucha spowodowane jest odkładaniem się produktów przemiany materii RPE, nierozpuszczalnego kolagenu, związków wapnia i estryfikowanego cholesterolu);
- gromadzenia się złogów wewnątrzkomórkowych (wewnątrz komórek RPE odkładają się końcowe produkty glikacji i lipofuscyna);
- uszkodzenie mitochondriów (nasila ono produkcję wolnych rodników i prowadzi do dalszego uszkodzenia komórek);
- utrata komórek (uszkodzenie i obumieranie fotoreceptorów i komórek RPE);
- zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami proangiogennymi i antyangiogennymi, czyli zaburzenia w procesie tworzenia się nowych naczyń na podłożu naczyń już istniejących – największą rolę odgrywa tu czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF). Nadmierna aktywacja czynników proangiogennych jest jednym z kluczowych elementów w patogenezie wysiękowej postaci AMD [Łądkowska 2020].

Te zachodzące w starzejącym się oku zmiany stanowią podstawę wystąpienia AMD. Należy zaznaczyć, że dopiero skojarzenie wszystkich czynników, w tym genetycznych i środowiskowych, może wpłynąć na jej rozwój i decydować o jej dalszym przebiegu [Łądkowska 2020]. Patomechanizm wysiękowej postaci AMD jest niezwykle złożony, a samo zjawisko neowaskularyzacji jest ściśle powiązane z ekspresją czynników promujących i hamujących wzrost naczyń [Gębka 2014].

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na AMD obejmują:

- podeszły wiek (w 2020 roku WHO obniżyło wiek jako czynnik ryzyka i obecnie jest to powyżej 50 r.ż.);
- czynnik genetyczny (polimorfizm genów *CHF* i *LOC387715*);
- pozytywny wywiad rodzinny (jeśli w rodzinie występuje AMD to ryzyko szacuje się na 40-50%);
- płeć żeńska;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg);
- palenie tytoniu (zwiększa ryzyko 5-krotnie);
- promieniowanie ultrafioletowe – nadmierna ekspozycja na światło widzialne i brak ochrony oczu przed nadmiernym promieniowaniem słonecznym, szczególnie w zakresie ultrafioletu prowadzi do uszkodzenia komórek nabłonka barwnikowego siatkówki;
- rasa biała (u osób rasy kaukaskiej częściej występują zaawansowane formy AMD niż u osób rasy czarnej);
- kolor tęczówki (AMD może występować częściej u osób z niebieskimi tęczówkami);
- styl życia i odżywiania, w tym:
 - niewłaściwe odżywianie, prowadzące do zaburzeń gospodarki lipidowej (nadmierne spożycie tłuszczów zwierzęcych tj. nasyconych kwasów tłuszczowych);
 - zbyt małe spożycie antyoksydantów z dietą;
 - otyłość (wysoki wskaźnik BMI), co wiąże się ze zmniejszoną zawartością karotenoidów (luteiny i zeaksantyny) w plamce;
 - niewłaściwa dieta (uboga w antyoksydanty, takie jak luteina i zeaksantyna, antocyjanozydy, kwasy tłuszczowe omega-3, witaminy A, C i E, jak również pierwiastki śladowe: selen, cynk, magnez);
 - nadmierne spożycie alkoholu;
 - siedzący tryb życia;
- schorzenia sercowo-naczyniowe, powodujące zaburzenia przepływu krwi;
- przewlekła miażdżyca;
- światło emitowane przez żarówki LED – może ono trwale fototoksycznie uszkadzać siatkówkę, jeżeli lampy LED wykonane są niezgodnie z normami bezpieczeństwa fotobiologicznego (m.in. wpływ efektu migotania i oślepiania przez diody LED niskiej jakości);

- przebyta operacja usunięcia zaćmy;
- wada refrakcji (dalekowzroczność) [Gabrych 2022, Czajkowski 2020, Włodarek 2019].

Cukrzycowy obrzęk plamki

Etiologia i patogenezą DME jest wieloczynnikowa i złożona. Stan hiperglikemiczny wywołany cukrzycą skutkuje licznymi nieprawidłowościami, takimi jak procesy angiogeniczne, zapalne, niedotlenienie i procesy hemodynamiczne, które prowadzą do przerwania bariery krwi-siatkówka i wycieku płynu śródsiatkówkowego. [AOTMiT_Bewacyzumab 2021; Das 2015; Duphare 2022, Yoshida 2020].

Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń. Ponadto hiperglikemia powoduje powstawanie aktywnych osmotycznie końcowych produktów zaawansowanej glikacji, które mogą być odpowiedzialne za gromadzenie się płynu w plamce. Obecność końcowych produktów zaawansowanej glikacji jest związana ze wzrostem stężenia markerów stanu zapalnego, takich jak VEGF, leukocytnych cząstek adhezyjnych (molekuł adhezyjnych znajdujących się na powierzchni leukocytów) i kinazy białkowej C. Na skutek tych zmian płyn i inne składniki krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Czynniki te prowadzą do wystąpienia obrzęku plamki i proliferacyjnej retinopatii neowaskularnej, czyli stanu, który może powodować uszkodzenie lub utratę wzroku. Obrzęk plamki może wystąpić w każdym stadium nieproliferacyjnej lub proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. Kiedy zgrubienie plamki obejmuje dołek lub grozi jego zajęciem, u chorego pojawiają się objawy metamorfopsji i utraty wzroku [AOTMiT_Bewacyzumab 2021, Das 2015, Duphare 2022, Yoshida 2020].

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na DME obejmują:

- czas trwania cukrzycy – główny czynnik ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej. Zgodnie z badaniami epidemiologicznymi prawie wszyscy chorzy z cukrzycą typu 1 i 80% osób z cukrzycą typu 2 rozwijają retinopatię po 20 latach trwania choroby;
- hiperglikemia – kontrola stężenia glukozy we krwi zapobiega i spowalnia postęp DME. Trzy duże randomizowane badania kliniczne wykazały korzyści z ogólnoustrojowej kontroli stężenia glukozy we krwi dla rozwoju i progresji retinopatii. Wykazano, iż ścisła

kontrola glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 wiązała się z prewencją rozwoju retinopatii cukrzycowej o 76% i spowolniła jej postęp o 54%;

- hiperlipidemia – stężenia lipoprotein i triglicerydów o małej gęstości są bezpośrednio związane z występowaniem i nasileniem retinopatii cukrzycowej, podczas gdy stężenie lipoprotein o dużej gęstości ma związek pośredni. Zdaniem ETDRS osoby z cukrzycą, które słabo reagowały na leczenie laserem i miały rozlany obrzęk z twardymi wysiękami, posiadały wyższy poziom lipidów we krwi. Ponadto wykazano mniejszą potrzebę leczenia laserem u chorych stosujących terapię z zastosowaniem fenofibratu (200 mg/dobę);
- nadciśnienie – zbadano, iż leki obniżające ciśnienie krwi takie jak m.in. blokery receptorów beta-adrenergiczne spowalniają progresję DME i utratę wzroku;
- palenie papierosów.

Nie wykazano, iż czynniki genetyczne mogłyby wpływać na rozwój cukrzycowego obrzęku plamki, jednakże trwają badania ukierunkowane na tą tematykę [Browning 2018, Das 2015, PTO 2017].

3.4. Rozpoznawanie

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wstępna ocena chorego z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi sugerującymi AMD obejmuje wszystkie cechy kompleksowej oceny medycznej oka, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów związanych z AMD [AAO 2022].

Wstępny wywiad powinien uwzględnić obecność objawów sugerujących obecność AMD, takich jak deformacja obrazu widzialnego, pogorszenie zdolności widzenia, ubytki w polu widzenia, wrażenie postrzegania błysków światła lub barw (fotopsja), trudności w adaptacji oka do ciemności, a także stosowanie leków i suplementów diety, wywiad medyczny, w tym wszelkie reakcje nadwrażliwości oraz uprzednie leczenie okulistyczne, wywiad rodzinny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na występowanie AMD oraz wywiad społeczny, uwzględniający historię palenia [AAO 2022].

Kompleksowe badanie wzroku stanowi podstawę rozpoznania AMD [AAO 2022]. Do najbardziej cenionych badań diagnostycznych w celu potwierdzenia AMD należy optyczna koherentna tomografia komputerowa (OCT). Umożliwia ona wykonanie dokładnego badania wszystkich warstw siatkówki, a także pozwala wykryć ich zmiany na bardzo wczesnym etapie,

zanim staną się one rozpoznawalne przez okulistę w czasie badania dna oka [Gabrych 2022]. Jest to nieinwazyjne i powtarzalne badanie, które umożliwia uzyskanie obrazów centralnej części siatkówki w podobny sposób jak w badaniu USG, przy czym w badaniu OCT wykorzystuje się nie falę dźwiękową, ale elektromagnetyczną o częstotliwości bliskiej podczerwieni. Badanie to wykorzystywane jest do rozpoznawania AMD, różnicowania postaci suchej i wysiękowej, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia [Łądkowska 2020]. Prosty badaniem o znaczącej wartości predykcyjnej, możliwym do samodzielnego przeprowadzenia w domu jest test Amslera⁶. Umożliwia on choremu subiektywną ocenę obrazu (osobno dla każdego oka) pod kątem mroczków i zniekształceń [Gabrych 2022, Czajkowski 2020]. Inne wykonywane badania obejmują badanie stereoskopowe – biomikroskopia dna oka w lampie szczelinowej jest często konieczna do wykrycia subtelnych objawów klinicznych CNV [AAO 2022]. W diagnostyce AMD podstawową metodą badania jest także ocena ostrości wzroku [Czajkowski 2020].

Zgodnie z polskimi wytycznymi rozpoznanie różnicowe wysiękowej postaci AMD obejmuje:

- retinopatię cukrzycową;
- CNV towarzyszącą wysokiej krótkowzroczności;
- CNV towarzyszącą chorobom zapalnym, takim jak: oczna histoplazmoza, wewnętrzna punktowata choroidopatia, blizny pozapalne siatkówki;
- przewlekła surowicza chorioretinopatia (CSR), zwłaszcza powikłana rozwojem CNV;
- teleangiektazje okołodołkowe [PTO 2020].

Badania dodatkowe wskazywane przez polskie wytyczne stosowane w rozpoznawaniu wysiękowej postaci AMD stosowane przed i w czasie terapii anty-VEGF obejmują także:

- wywiad ogólny i okulistyczny;
- ocenę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) określona za pomocą tablic Snellena lub tablic ETDRS;
- badanie oftalmoskopią stereoskopową po rozszerzeniu źrenic;

⁶ Badanie przeprowadza się z wykorzystaniem kartki w kształcie kwadratu o wielkości 10×10 cm z kratkami. W ten sposób następuje ocena 10° centralnego pola widzenia. Każde oko bada się oddzielnie. Test należy wykonywać regularnie, aby móc obserwować przebieg choroby. W przypadku stwierdzenia choroby zauważalne są zniekształcenia linii i ciemna plama w centrum [Kostrzewa 2015].

- badanie optyczną koherentną tomografią (OCT) – powinna być wykonana bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia (maksymalny czas to 60 dni) oraz przed każdym kolejnym epizodem planowanego leczenia;
- badanie przy pomocy angiografii-OCT – pozwala na zlokalizowanie naczyń patologicznych, chociaż nie dowodzi jednoznacznie aktywności CNV, więc powinna być analizowana w powiązaniu z wywiadem i wynikami pozostałych badań (badanie należy wykonać w czasie 60 dni przed rozpoczęciem leczenia);
- badanie przy pomocy angiografii fluoresceinowej (AF) – określa rozległość, typ, rozmiar i lokalizację CNV; jej wykonanie wskazane jest w przypadkach nietypowych (np. zespół PCV) lub wątpliwych diagnostycznie (przed rozpoczęciem leczenia, maksymalnie 60 dni wcześniej);
- badanie przy pomocy angiografii indocyjaninowej (ICG) – badanie wykonuje się opcjonalnie (w wybranych, wątpliwych przypadkach (podejrzenie zespołu PCV, masywne surowicze PED lub inne zmiany, które w badaniach AF i OCT nie dają jednoznacznej odpowiedzi, czy występuje aktywna CNV) [PTO 2020].

Obecnie w Polsce jest dostępny *Program lekowy B.70*. Badania konieczne do przeprowadzenia przy kwalifikacji do w/w programu obejmują:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- OCT;
- fotografię dna oka;
- angiografię fluoresceinową lub angio-OCT, a w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa⁷ [Obwieszczenie MZ].

Cukrzycowy obrzęk płamki

Podstawowa ocena DME obejmuje ocenę za pomocą lampy szczelinowej i stereofoniczną fotografię dna oka [Duphare 2022; ICO 2014].

⁷ w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstępować

Ponadto stosuje się i rozwija wiele metod oceny cukrzycowego obrzęku plamki, do których należy m.in.:

- angiografia fluoresceinowa (FA) – wstrzyknięcie barwnika fluorescencyjnego do krwiobiegu. Barwnik może być następnie użyty do jakościowego wykrywania akumulacji płynu;
- optyczna tomografia koherentna (OCT) – metoda obrazowania o wysokiej rozdzielczości, która została wykorzystana do obrazowania i wykrywania grubości siatkówki. OCT jest mniej inwazyjny i lepiej tolerowany niż FA. W porównaniu z lampą szczelinową i stereofoniczną fotografią dna oka, OCT jest dokładniejsza w ocenie grubości plamki i lokalizacji płynu siatkówkowego;
- analizator grubości siatkówki (RTA) – metoda obrazowania wykorzystywana do oceny grubości siatkówki. RTA wyświetla wiązkę laserową na siatkówkę i analizuje wstecznie rozproszone światło za pomocą kamery dna oka. Wykazano, że RTA ilustruje podobną grubość do OCT; jednak OCT wymaga dłuższego czasu akwizycji obrazu. OCT ma lepszą rozdzielczość obrazu i w mniejszym stopniu wpływa na zmętnienia mediów oka.

Zarówno OCT, jak i RTA odgrywają ważną rolę we wczesnym wykrywaniu DME, podczas gdy FA jest przydatne w badaniu DME po postawieniu diagnozy [Duphare 2022, ICO 2014].

W celu przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki chorego i postawienia właściwego rozpoznania chorym przeprowadza się badanie podmiotowe i przedmiotowe.

W poniższej tabeli przedstawiono niezbędne informacje, które są konieczne do uzyskania w czasie przeprowadzania tego typu badań [ICO 2014, PTO 2014].

Tabela 4.
Badanie podmiotowe i przedmiotowe chorego w celu postawienia rozpoznania DME

Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • określenie typu cukrzycy; • czas trwania cukrzycy; • kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów; • wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża); • stosowane leki; • wywiad okulistyczny. 	<ul style="list-style-type: none"> • ostrość wzroku; • ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej; • pomiar ciśnienia śródgałkowego; • gonioskopia; • badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic; • angiografia fluoresceinowa; • OCT.

Zródło: opracowanie własne na podstawie PTO 2014

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Pierwsze objawy kliniczne AMD dotyczą obniżenia ostrości wzroku i obejmują:

- wrażenie rozmazanego obrazu (niewyraźne widzenie i zniekształcenie widzenia);
- pojawianie się plam (mroczków) w centralnym polu widzenia, zwłaszcza widocznych podczas czytania;
- występowanie trudności w czytaniu w postaci wypadania poszczególnych liter lub części wyrazów;
- pojawienie się linii falistych w miejsce prostych i zniekształcania konturów (metamorfopsja);
- zaburzenia poczucia kontrastu;
- trudności w rozróżnianiu barw;
- zmianę wielkości przedmiotów (mikropsja lub makropsja);
- trudności w odczytywaniu cyfr [Czajkowski 2020, Łądkowska 2020].

W zaawansowanej i końcowej fazie AMD w polu widzenia pojawia się ciemna plama (mroczek), która w miarę postępu choroby staje się coraz bardziej intensywna i powiększając się powoduje stopniową utratę widzenia centralnego. Z czasem choroba rozwija się w kierunku zaniku geograficznego siatkówki (w postaci suchej) lub neowaskularyzacji (w postaci wysiękowej) [Czajkowski 2020, Łądkowska 2020].

W polskich wytycznych wskazano, że do oftalmoskopowych objawów wysiękowego AMD należą:

- neowaskularyzacja pod RPE lub pod siatkówką sensoryczną, widoczna jako szarozielone ognisko;
 - surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej;
 - odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki;
 - wylewy pod RPE lub neurosensoryczną siatkówką, śródsiatkówkowe, przedsiatkówkowe, rzadko do komory ciała szklonego;
-

- twarde przesięki w okolicy plamki;
- bliznowata tkanka włóknista;
- naczyniowa proliferacja siatkówki (RAP) lub anastomoza siatkówkowo-naczyniówkowa (CRA) [PTO 2020].

Cukrzycowy obrzęk plamki

Obrzęk plamki to pogrubienie siatkówki obejmujące obszar 1 DD od centrum dołka, na którym stwierdza się występowanie płynu lub wysięków twardych [PTO 2014, Misiuk-Hojło 2006]. Istnieją różne wzorce pogrubienia siatkówki, w tym ogniskowe, wielogniskowe i rozlane [Duphare 2022]. Oceny wyglądu obrzęku plamki można dokonać za pomocą badania stereoskopowego lub wnioskować o nim na podstawie obecności wysięków śródsiatkówkowych – w przypadku stwierdzenia DME plamka wydaje się grubsza w porównaniu do oczu niedotkniętych chorobą. Do pogrubienia siatkówki dochodzi w wyniku akumulacji płynu wysiękowego z uszkodzonej zewnętrznej bariery krew–siatkówka (obrzęk pozakomórkowy) lub w wyniku hipoksji, co prowadzi do nagromadzenia się płynu w komórkach siatkówki (obrzęk wewnątrzkomórkowy). Obrzęk może być ogniskowy lub rozlany. Płomykowate krwotoczki i kłębki waty mogą powstawać w wyniku zamknięcia tętnic, bez zamknięcia naczyń włosowatych, co często dotyczy poziomej warstwy włókien nerwowych siatkówki. W przypadku obecności cech klinicznie istotnego obrzęku plamki, które uściślają stopień zaawansowania zmian, DME zostaje uznany za istotny klinicznie [Duphare 2022, ICO 2014].

Pierwsze objawy obejmują pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych oraz widzenie przed okiem plamy, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowe w przypadku DME są trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo w DME może występować zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki [IOZ 2016, Duphare 2022].

Do rozwoju DME może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi powoduje uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych siatkówki. Konsekwencją tego jest ograniczenie dostępu do niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF (śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń). Obecność we wnętrzu gałki ocznej wysokiego stężenia tego białka prowadzi do zwiększenia przepuszczalności ściany kapilar, a także

pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń. W następstwie tych zmian płyn i inne składniki krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukuje rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki [IOZ 2016].

Przewlekły, nieleczony lub oporny na leczenie DME może prowadzić do zwłóknienia podsiatkówkowego, szczególnie w przypadku obecności twardych wysięków i subtelniejszych zmian barwnikowych nabłonka barwnikowego siatkówki. Wykazano, że brak leczenia cukrzycowego obrzęku plamki u ok. 30% chorych prowadzi do znacznego pogorszenia ostrości wzroku w ciągu 3 lat, czego konsekwencją może być całkowita utrata wzroku [Browning 2018, Fenwick 2018, IOZ 2016, PTO 2014].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

AMD jest chorobą, która powoduje obniżenie ostrości wzroku, co więcej konsekwencją nielezonego lub zbyt późno rozpoznanego AMD często jest nieodwracalna ślepota. Zwyrodnienie plamki w czasie nawet kilku tygodni może doprowadzić do całkowitej utraty widzenia w obu oczach [IOZ 2016].

Początkowo objawy AMD najczęściej ograniczają się do jednego oka, jednak po pewnym czasie do rozwoju zmian dochodzi także w drugim oku. Objawy kliniczne obejmujące m.in. zniekształcenie widzenia, trudności z czytaniem i rozpoznawaniem kolorów czy pojawienie się ciemnej plamy w centrum widzenia, rozwijają się najczęściej powoli, stopniowo się pogłębiając. Co więcej w przypadku gdy dotyczą wyłącznie jednego oka, mogą być przez chorego niezauważane przez dłuższy okres czasu [IOZ 2016].

Czas progresji zaawansowanej postaci AMD może trwać od kilku tygodni do kilku lat. Ryzyko progresji nAMD w czasie 5 lat szacowane jest na 26-42%. Postać wysiękowa występuje zdecydowanie rzadziej, jednak jej przebieg jest znacznie bardziej gwałtowny, a rokowanie gorsze niż w przypadku suchej postaci AMD [IOZ 2016].

Rozwój neowaskularyzacji podsiatkówkowej jest głównym powikłaniem wysiękowej postaci AMD. Nieprawidłowości w budowie naczyń krwionośnych prowadzą w następstwie do rozwoju kolejnych poważnych powikłań obejmujących krwotoczne odwarstwienie nabłonka barwnikowego oraz warstwy sensorycznej siatkówki, a także nawrotowe wylewy krwi

(podsiatkówkowych, śródsiatkówkowych lub do ciała szklanego), które mają negatywny wpływ na zaburzenie przepuszczalności naczyń. W wysiękowej postaci AMD wśród obserwowanych powikłań neowaskularyzacji podsiatkówkowej wymienia się także podsiatkówkowe wysięki lipidowe lub wysiękowe odwarstwienie siatkówki. Ta postać choroby najczęściej powoduje głębokie i nieodwracalne upośledzenie widzenia, które kończy się ślepotą. Należy podkreślić, że utratę widzenia centralnego stwierdza się w późnych stadiach nAMD u 85% chorych (w porównaniu z 15% chorych na postać suchą) [Święch-Zubilewicz 2014, IOZ 2016, Michalik-Marcinkowska 2021].

Obniżoną do wartości $\leq 0,1$ ostrość wzroku w co najmniej jednym oku (określoną wg tablicy Snellena) obserwuje się u 20-30% chorych na AMD, zgłaszających się do okulisty. W przypadku nieleczzonego nAMD w czasie 3 lat od zachorowania odsetek ten wzrasta aż do 75% chorych. Dowody naukowe potwierdziły, że opóźnienie leczenia o ponad 28 dni istotnie wpływa na postępujące obniżenie ostrości wzroku. U osób w podeszłym wieku AMD występuje 4-10 razy częściej niż u młodych ludzi [IOZ 2016]. Badania sugerują, że ryzyko ostrego zespołu wieńcowego i udaru mózgu jest odpowiednio 3-krotnie i 2-krotnie większe u chorych z AMD w zaawansowanym stadium. Co więcej, u chorych z rozpoznanym AMD zarówno ostry zespół wieńcowy, jak i udar mózgu, częściej prowadzą do zgonu [Łądkowska 2020].

Cukrzycowy obrzęk plamki

DME jest chorobą, która zagraża widzeniu i może powodować trwałą utratę wzroku. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania cukrzycy oraz typu cukrzycy. Inne czynniki zwiększające ryzyko DME to m.in. wysoki poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), hiperlipidemia oraz zwiększony wskaźnik masy ciała. DME stanowi główną przyczynę pogorszenia widzenia u chorych na cukrzycę (w 14% przypadków). Ponadto oszacowano, że DME rozwija się u ok. 3% chorych z łagodną postacią retinopatii nieproliferacyjnej i u 38% z zaawansowaną postacią retinopatii nieproliferacyjnej [IOZ 2016]. Rokowanie w przypadku cukrzycowego obrzęku plamki zależy od kilku kluczowych czynników. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest początkowe nasilenie obrzęku plamki. Im cięższy początkowy stan plamki, tym bardziej prawdopodobne jest pogorszenie widzenia w przyszłości. Ponadto, im dłuższy czas trwania choroby cukrzycowej tym większe ryzyko DME [Ding 2012, Duphare 2022, Lee 2015].

Biorąc pod uwagę zróżnicowanie stanu DME, wśród chorych z klinicznie istotnym obrzękiem plamki, między 25% a 30% osób w czasie trzech lat trwania choroby doświadczy pewnego

stopnia utraty wzroku. Nie ma skutecznej, powszechnie uznawanej metody leczenia przyczynowego retinopatii cukrzycowej, której powikłanie stanowi cukrzycowy obrzęk plamki. Jednakże niezbędna jest odpowiednia kontrola metaboliczna cukrzycy, hiperlipidemii i nadciśnienia, które stanowią czynniki ryzyka DME. Intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej i spowalnia jej progresję zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Właściwa kontrola glikemii zmniejsza ryzyko DME oraz potrzebę panretinalnej fotokoagulacji laserowej [AOTMiT_Bewacyzumab 2021, Duphare 2022].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Istotnym aspektem niezbędnym do określenia stopnia zaawansowania choroby i oceny efektów leczenia jest ocena ostrości wzroku, czyli widzenia dwóch punktów jako odrębne. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej, przy czym w przypadku badania z korekcją okularową, wynik jest określany jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) [AOTMiT_Bewacyzumab 2021].

W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS. Ostrość wzroku badana za pomocą tablicy Snellena wyrażana jest jako ułamek, którego licznik oznacza odległość badanego od tablicy, z kolei mianownik – rozmiar najmniejszej litery, jaka może zostać prawidłowo przeczytana. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy jako np. 5/5 (lub 20/20 w krajach anglosaskich) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0). W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter. Uzyskane wyniki określające ostrość wzroku mogą się różnić w zależności od sposobu przeprowadzenia pomiaru i sposobu ich prezentacji [AOTMiT_Bewacyzumab 2021].

Zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST), mierzona jest za pomocą SD-OCT [Heier 2022]. Z kolei do oceny całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki (CNV), stosuje się angiografię fluoresceinową (FA) [Sahni 2020].

Warto zwrócić uwagę, że u wielu chorych pogorszenie widzenia z powodu chorób siatkówki takich jak AMD i DME prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia. W związku z tym do

określenia stopnia funkcjonowania i jakości życia związanych z widzeniem można wykorzystać kwestionariusz funkcji wzrokowych (VFQ-25). Kwestionariusz ten jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny wpływu upośledzenia widzenia i objawów wzrokowych. W ramach kwestionariusza oceniane jest 12 podkategorii: ogólny stan zdrowia, ogólne widzenie, ból oka, czynności związane z widzeniem z bliska, czynności związane z widzeniem z daleka, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, trudności w pełnieniu ról, zależność, prowadzenie pojazdów, widzenie kolorów i widzenie peryferyjne [Heier 2022; Jelin 2019].

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego wskazują, że:

- w przypadku wstępnej fazy leczenia należy wykonać:
 - 3 comiesięczne iniekcje w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie;
 - przed każdą iniekcją należy wykonać: ocenę BCVA, badanie ciśnienia śródgałkowego, badanie przedniego odcinka w lampie szczelinowej, oftalmoskopię pośrednią po rozszerzeniu źrenic oraz OCT;
 - opcjonalnie angiografia fluoresceinowa w przypadku niewyjaśnionego, znacznego pogorszenia BCVA;
- w przypadku kontynuacji leczenia i monitorowania chorego po 3 pierwszych iniekcjach na każdej wizycie kontrolnej należy wykonać następujące badania:
 - BCVA;
 - pomiar ciśnienia śródgałkowego;
 - ocena przedniego odcinka w lampie szczelinowej;
 - oftalmoskopia pośrednia po rozszerzeniu źrenic;
 - OCT;
 - opcjonalnie angiografia fluoresceinowa w przypadku niewyjaśnionego, znacznego pogorszenia BCVA [PTO 2020].

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.70., badania niezbędne podczas kwalifikacji chorego z nAMD do leczenia opisane w części A: „*Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)*” obejmują:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- OCT;
- fotografia dna oka;

- angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT, a w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa⁸;
- w przypadku ponownej kwalifikacji po wyłączeniu chorego z programu z powodu przedłużającego się okresu obserwacji kwalifikację chorego opierać należy na 3 pierwszych wymienionych powyżej punktach. W przypadkach wątpliwych ekspert Zespołu Koordynacyjnego może poprosić o rozszerzenia badań do pełnego zakresu.

Monitorowanie leczenia opisane w części A: „Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)” obejmuje:

- badania przeprowadzane przed każdym podaniem substancji czynnej (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania:
 - badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,
 - OCT (optyczna koherentna tomografia),
 - opcjonalnie – fotografia dna oka,
 - opcjonalnie – angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa).

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć [Program Lekowy B.70].

Cukrzycowy obrzęk plamki

Monitorowanie DME powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku;
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej;
- pomiar ciśnienia śródgałkowego;
- gonioskopię (badanie kąta przesączania);
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic;
- angiografię fluoresceinową (FA);

⁸ w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstępować

- optyczną koherentną tomografię (OCT) [AOTMiT_Bewacyzumab 2021].

Dodatkowo ocenę stopnia nasilenia retinopatii cukrzycowej oraz jej zmiany nasilenia w czasie, a tym samym skuteczność zastosowanego leczenia ocenia się również za pomocą skali DRSS. Skala dzieli retinopatię na 13 poziomów, od braku retinopatii do ciężkiej retinopatii, w tym krwotoku szklanicy [Staurenghi 2017].

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.70., badania niezbędne podczas kwalifikacji chorego z DME do leczenia opisane w części B: „*Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)*” obejmują:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- OCT (optyczna koherentna tomografia);
- fotografia dna oka;
- angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić;
- konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych powikłań cukrzycy.

Monitorowanie leczenia opisane w części B: „*Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)*” obejmuje:

- badanie przeprowadzane przed każdym podaniem stosowanego leku (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni):
 - badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
 - OCT (optyczna koherentna tomografia);
 - opcjonalnie - fotografia dna oka,
 - opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia – angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) [Program lekowy B.70].

Punkty końcowe istotne kliniczne w chorobach siatkówki

Punkty końcowe istotne kliniczne w obu analizowanych populacjach (nAMD i DME):

- zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA);
- zmiana grubości siatkówki w polu centralnym (CST);
- ocena funkcjonowania i jakości życia;
- profil bezpieczeństwa;

Dodatkowo, w przypadku populacji nAMD są to:

- ocena neowaskularyzacji naczyńiówkowej;
- ocena aktywności choroby;

Z kolei w przypadku populacji DME dodatkowo są to:

- ocena występowania u chorych cukrzycowego obrzęku plamki;
- obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF);
- wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS);
- czas do nawrotu (reaktywacji) choroby po zakończeniu leczenia oceniany na podstawie wartości: BCVA i CST.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroby oczu stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny, a częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem [IOZ 2016].

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

AMD stanowi jedną z głównych przyczyn nieodwracalnego upośledzenia wzroku w krajach rozwiniętych. Częstość występowania AMD niezależnie od postaci choroby wynosi około 8,7%. Szacuje się, że chorych na AMD (dowolna postać) na świecie jest ponad 196 milionów osób, przy czym należy podkreślić, że spośród nich jedynie u 10-15% stwierdza się obecność postaci wysiękowej. Wysiękową postać AMD rozpoznaje się u ok. 14 mln osób na całym świecie i szacuje się, że liczba ta wzrośnie do około 19 mln w 2030 roku [DRG 2019, Łądkowska 2020, Patel 2021]. Ze względu na wzrost oczekiwanej długości życia można założyć, że AMD stanie się bardziej rozpowszechnione, a liczba chorych dotkniętych AMD na całym świecie do 2040 roku będzie wynosić 288 milionów [Ricci 2020, Michalik-

Marcinkowska 2021]. Epidemiologiczne prognozy zapadalności na AMD również nie są optymistyczne, zwłaszcza jeśli chodzi o populację europejską. Szacuje się, że w Europie dotkniętych dowolną formą AMD jest około 67 milionów chorych i że liczba ta wzrośnie o 15%, do 77 milionów w 2050 roku, co więcej przewiduje się, że w przypadku wysiękowej postaci AMD w 2040 roku liczba chorych w Europie wzrośnie o 44% do 3,9 mln [Li 2020, Jaffe 2018].

Obecnie w Polsce chorych na AMD jest już 1 300-1 500 tys. (niektóre źródła podają do 2 milionów osób), a ich liczba stale wzrasta. Ponadto 30% chorych na AMD jest w stadium zaawansowanym. Roczna zapadalność w populacji polskiej na suchą postać AMD wynosi ok. 200 tys. osób a na postać wysiękową 20 tys. Liczba ta będzie systematycznie rosła w związku z procesem starzenia się populacji i rozwojem cywilizacji. Według oszacowań Instytutu Innowacyjna Gospodarka w 2030 r., w Polsce chorych na nAMD będzie 3,5 miliona osób. W oparciu o światowe trendy zapadalności na choroby narządu wzroku oraz lokalne prognozy, szacuje się, że do 2030 roku liczba chorych na AMD w Polsce wzrośnie o około 30% [Osęka 2021, Łądkowska 2020, Czajkowski 2020, Omulecki 2015, IOZ 2016].

Częstość występowania AMD wzrasta z wiekiem. Rozpowszechnienie wczesnej postaci choroby zwiększa się z 3,5% w populacji poniżej 59 roku życia, do około 18% w populacji powyżej 85 roku życia. Niektóre badania wskazują, że u osób powyżej 90 roku życia, późne stadia choroby można rozpoznać u nawet 20% populacji [Łądkowska 2020].

Zasadniczo AMD występuje równie często u kobiet i mężczyzn. Nieco częściej stwierdza się obecność choroby u kobiet po 80. roku życia, jednak wynika to przede wszystkim z przewagi liczebnej kobiet w tym przedziale wiekowym [Łądkowska 2020, Jarmak 2014]. Niektóre dane wskazują na wyższe ryzyko zachorowania u kobiet ze względu na zaburzenia hormonalne w okresie menopauzy [Czajkowski 2020]. Rozpowszechnienie wszystkich postaci AMD jest największe u przedstawicieli rasy kaukaskiej, nieco mniejsze u Azjatów, najmniejsze natomiast u osób rasy czarnej. Postacie późne AMD występują niemal 2 razy częściej w populacji europejskiej w porównaniu do osób pochodzenia afrykańskiego [Łądkowska 2020].

Cukrzycowy obrzęk plamki

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Instytutu Ochrony Zdrowia wystąpienie DME należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i jest drugą po AMD pod względem częstości przyczyną trwałego upośledzenia wzroku [IOZ 2016].

DME rozwija się u ok. 14% osób chorych na cukrzycę, a częstość jego występowania zwiększa się wraz z okresem trwania choroby. Częstość występowania DME wzrasta na całym świecie i zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Schorzenie częściej rozwija się u chorych z długoletnią cukrzycą i z bardziej zaawansowaną postacią retinopatii. Po 25 latach trwania cukrzycy typu 1 DME rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% chorych leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Szacuje się, że ok. 40% osób z DME to młode osoby poniżej 45. roku życia. Dodatkowo, przyjmuje się, że w Polsce DME dotyczy ok. 50-60 tys. osób z cukrzycą [AOTMiT_Bewacyzumab 2021, IOZ 2016].

Częstość występowania (chorobowość) DME rozpoznanego na podstawie OCT u osób z cukrzycą wynosi około 5,47% (95% CI: 3,66%; 7,62%). Stwierdzono, że występowanie DME w krajach o wysokich dochodach wynosi 5,14% (95% CI: 3,44%; 7,15%) i jest statystycznie nieistotnie niższe w porównaniu z krajami o niskich i średnich dochodach, gdzie częstość występowania DME oszacowano na poziomie 5,81% (95% CI: 0,07%–18,51%) [Im 2022]. Z kolei inna metaanaliza 35 badań obejmująca chorych ze Stanów Zjednoczonych, Australii, Europy i Azji oszacowała występowanie DME na 7,48% (7,39; 7,57) w całej populacji chorych na cukrzycę [Muc 2017]. Częstość występowania DME jest podobna u mężczyzn i kobiet. Różnice w częstości występowania DME odnotowuje się natomiast w przypadku grup etnicznych, z najwyższą częstością wśród Afroamerykanów, a najniższą wśród Azjatów. Jednakże nie zbadano, czy te pozorne różnice etniczne korelują z poziomem i dostępem do opieki medycznej, zróżnicowaną podatnością na czynniki ryzyka lub zmiennością genetycznych predyspozycji do uszkodzenia naczyń mikrokrążenia [Ding 2012]. Nasilenie choroby może być łagodne do umiarkowanego, z ryzykiem utraty wzroku. 25-30% chorych nie leczonych okulistycznie i do 15% chorych z cukrzycą leczonych okulistycznie może być dotkniętych umiarkowaną utratą wzroku z powodu DME [Pinkas 2016].

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia sugerują, że w Polsce na cukrzycę choruje niemal 3 miliony osób. W 2018 roku wśród chorych na cukrzycę było 1,3 mln dorosłych mężczyzn i 1,6 mln dorosłych kobiet. W latach 2013-2018 zachorowalność na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. [NFZ 2019]. Częstość występowania DME szacuje się w Polsce na 76 000 do 149 000 chorych. Ryzyko rozwoju DME dotyczy wszystkich chorych na cukrzycę. Na podstawie danych krajowych oraz dostępnych dowodów naukowych za najistotniejsze dla Polski uznaje się występowanie DME na poziomie 7,48% wśród chorych na cukrzycę [Pinkas 2016, Muc 2017]. Współczynniki zachorowalności na jednostki chorobowe dotyczące siatkówki w Polsce nie

odbiegają od współczynników występujących w społeczeństwach krajów zrzeszonych w Unii Europejskiej [MZ 2014]. Prezes Stowarzyszenia Retina AMD Polska Małgorzata Pacholec wskazała, że z powodu stale zwiększającej się zachorowalności na cukrzycę w Polsce w 2030 r. może być nawet 200 tys. osób z DME [PAP 2019].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Vabysmo®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.6.1. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wraz z postępującym pogorszeniem widzenia, obniża się jakość życia chorych na AMD. Niesie to za sobą wiele negatywnych konsekwencji od poczucia izolacji i wykluczenia ze społeczeństwa aż po niemożność kontynuowania pracy zawodowej, rozwoju własnych zainteresowań, aktywności w życiu towarzyskim i prowadzenia dotychczasowego trybu życia. Pogorszenie jakości życia przekłada się z kolei na wystąpienie u chorych lęku i depresji. Szacuje się, że problem ten dotyczy ponad 30% chorych, mimo, iż u większości osób z zaawansowaną postacią AMD nie dochodzi do całkowitej utraty widzenia i choroba ta dotyczy tylko jednego oka. Ponadto, wiele badań wykazało związek między utratą lub upośledzeniem wzroku, a myślami samobójczymi [Gębka 2014, Czajkowski 2020, Cosh 2019, Park 2020, Smith 2020].

Wielu chorych uważa, że pogorszenie widzenia związane z AMD prowadzi do istotnego obniżenia jakości życia. Tylko 18% uważa, iż ich inne choroby współistniejące są gorsze od AMD. Dla osób starszych, często z wieloma chorobami współistniejącymi, utrata centralnego widzenia z powodu AMD oznacza niezdolność do samodzielnej egzystencji [Czajkowski 2020, Adamiec-Mroczek 2014].

Ze względu na szybko postępujący charakter choroby, chorzy mają zbyt mało czasu aby móc pogodzić się z faktem pogarszającego się wzroku oraz przystosować do zaistniałej sytuacji. Według badań, do największych trudności, z którymi muszą mierzyć się chorzy należą m.in. czytanie książek i gazet, odczytywanie godzin, znaków informacyjnych, etykiet, rozpoznawanie twarzy, chodzenie po schodach (szczególnie w dół), prowadzenie samochodu oraz wiele innych codziennych czynności [Edbom-Kolarz 2012, Czajkowski 2020]. Dla chorych, kluczowe jest zachowanie dotychczasowego widzenia, gdyż ma ono największy

wpływ na ich zdrowie psychiczne oraz samodzielne funkcjonowanie [Michalik-Marcinkowska 2021].

Na całkowity koszt pośredni w AMD składają się m.in. koszty związane z obniżeniem produktywności, nieformalną opieką (absencja członków rodziny ze względu na utratę samodzielności chorego), niezdolnością do pracy, absencją chorobową czy przedwczesną umieralnością. Według danych z IOZ liczba dni absencji spowodowanej zaburzeniami błony naczyniowej i siatkówki wzrosła o prawie 30 tys. na przestrzeni 3 lat. Szacunkowy koszt pośredni związany z absencją w pracy chorych w roku 2015 dla tych zaburzeń wyniósł około 75,6 mln zł. Całkowite koszty pośrednie są jednak znacznie większe i trudne do oszacowania z uwagi na ograniczone dane z zakresu wpływu choroby na członków rodziny czy prezenteizmu chorego (nieefektywnej obecności w pracy) [IOZ 2016].

Cukrzycowy obrzęk płamki

Choroby oczu stanowią wielowymiarowy problem dla zdrowia publicznego. Mogą prowadzić do znacznego obniżenia jakości życia, w tym do niepełnosprawności i wykluczenia społecznego [IOZ 2016]. Jedną z nich jest analizowany tutaj cukrzycowy obrzęk płamki (DME) powstający w konsekwencji powikłania retinopatii cukrzycowej niosący za sobą ryzyko pogorszenia widzenia lub całkowitej jego utraty. DME negatywnie wpływa na jakość życia, satysfakcję z leczenia i ekonomiczne obciążenie chorobą na wszystkich jej etapach, od objawów wstępnych do utraty wzroku. Wpływ DME na jakość życia jest większy w porównaniu do innych powszechnych chorób przewlekłych (m.in. cukrzyca, astma, nadciśnienie) i innych powszechnych chorób siatkówki (m.in. jaskry, niedrożności żył siatkówki) [AOTMiT_Bewacyzumab 2021, Granado-Casas 2019, Loftus 2011, Sivaprasad 2016, Spooner 2019, Wolf 2020].

Choroby siatkówki wpływają na samodzielność chorego i jego zdolność do uczestniczenia w życiu społecznym i codziennym. Upośledzenie wzroku w wyniku DME może uniemożliwiać zdolność chorego do prowadzenia pojazdów, zmniejszać udział w codziennych i towarzyskich czynnościach oraz prowadzić do poczucia izolacji społecznej. Ponadto, z uwagi na to, iż początek choroby zwykle występuje w wieku produkcyjnym, dysfunkcja wzroku może utrudniać lub całkowicie uniemożliwiać aktywność zawodową chorego [DAE 2015, Fenwick 2018, Ting 2016, Wood 2016].

Oprócz problemów psychicznych i społecznych związanych z DME, choroba niesie za sobą wysokie koszty terapii, które wykazują stałą tendencję wzrostową na całym świecie.

Negatywne skutki upośledzenia widzenia dotyczą nie tylko osobę chorą, ale również jej bliskich. Koszty ponosi także społeczeństwo, czego przykładem są renty oraz absencja chorobowa. Ponadto większość osób z chorobami siatkówki jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki okulistycznej, co również związane jest ze znacznym obciążeniem budżetu domowego [IOZ 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1 i 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie [REDAKTOWANE]⁹ oraz obecnie obowiązującego *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”*.

3.7.1. Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na choroby siatkówki takie jak wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz cukrzycowy obrzęk plamki.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 17 dokumentów, w tym:

- 8 dokumentów (6 opublikowanych przez zagraniczne oraz 2 wydane przez polskie organizacje), które opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- 9 dokumentów (7 opublikowanych przez zagraniczne oraz 2 wydane przez polskie organizacje), które opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki.

W celu zaprezentowania aktualnych standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem analizę dokumentów ograniczono do tych, które zostały wydane nie wcześniej niż w 2017 roku.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Organizacja ¹⁰	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
AAO	2022 [AAO 2022]	Wytyczne dotyczące postępowania w AMD
RCO	2021 [RCO 2021, RCO 2021a, RCO 2021b]	Zasady i standardy opieki nad chorymi z AMD i retinopatią cukrzycową
NICE	2018 [NICE 2018]	Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia AMD u osób dorosłych
FOEP	2017 [FOEP 2017]	Diagnostyka, leczenie i obserwacja chorych na nAMD
Wytyczne polskie		
SCOP	2022 [SCOP 2022]	Wytyczne dotyczące iniekcji doszkliskowych w leczeniu nAMD
PTO	2020 [PTO 2020]	Wytyczne leczenie nAMD

Głównym celem leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest ograniczenie aktywności choroby i długoterminowa poprawa lub stabilizacja ostrości wzroku.

W ramach leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wyróżnia się:

- doszkliskowe iniekcje lekami anti-VEGF jako leczenie I linii – wytyczne wskazują na stosowanie ranibizumabu (RAN), afliberceptu (AFL), brolicyzumabu (BRO) i bewacyzumabu (BEW);
- terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny;
- fotokoagulację laserową.

¹⁰ AAO – Amerykańska Akademia Oftalmologii, RCO – Królewskie Kolegium Oftalmologów, NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, FOEP – Fińskie Towarzystwo Okulistyczne; SCOP – Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich, PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne.

Należy podkreślić, że obecnie złotym standardem leczenia nAMD są inhibitory VEGF w postaci iniekcji doszklistkowych. Główny schemat leczenia nAMD, na który wskazują wytyczne kliniczne jest podawanie anty-VEGF w comiesięcznych iniekcjach doszklistkowych w czasie 3 miesięcy – stanowi to fazę wstępną leczenia.

Dalsze leczenie anty-VEGF uzależnione jest od zastosowanego podejścia do leczenia oraz stanu chorego i ocenionych w badaniach parametrów anatomicznych i/lub ostrości wzroku. Kontynuacja leczenia może być oparta na podejściu „*treat-and-extend*” lub „*pro re nata*”. Podejście „*treat to extend*” zakłada leczenie za pomocą stopniowego wydłużania odstępu między kolejnymi dawkami (najczęściej o nie więcej niż 2 tygodnie). Z kolei głównym założeniem podejścia „*pro re nata*” jest dostosowanie leczenia w zależności od potrzeb chorego. Przewiduje on częste wizyty kontrolne i podjęcie leczenia tylko w przypadku zmian w morfologii siatkówki i/lub pogorszenia ostrości wzroku.

Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny zalecana jest tylko w uzasadnionych przypadkach, takich jak leczenie chorych z PCV, którzy nie odpowiadają na leczenie anty-VEGF czy u chorych z CNV. Fotokoagulacja laserowa nie jest szeroko wykorzystywana w leczeniu nAMD ze względu na niższą skuteczność w porównaniu z terapią anty-VEGF oraz obecną dominującą rolę leczenia anty-VEGF. Wytyczne zwracają uwagę, że nie ma dowodów na to, że jakiegokolwiek inne metody leczenia np. fotobiomodulacja, laseroterapia lub radioterapia są skuteczne w leczeniu AMD.

W najnowszych wytycznych AAO 2022 w zaleceniach leczenia nAMD został wskazany farycymab, lek zatwierdzony do stosowania 28 stycznia 2022 roku przez FDA. Ponadto, 15 września 2022 r. farycymab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne podkreślają jego dwukierunkowe działanie, poprzez hamowanie zarówno angiopoetyny-2 jak i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego u chorych z AMD.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Organizacja ¹¹	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
AAO	2022 [AAO 2022a]	Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na retinopatię cukrzycową
ESO	2022 [ESO 2022]	Postępowanie w cukrzycowym obrzęku plamki
ADA	2021 [ADA 2021]	Powikłania mikronaczyniowe i pielęgnacja stóp: standardy opieki medycznej w cukrzycy
IDF	2020 [IDF 2020]	Praktyka kliniczna i zalecenia dotyczące postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki
RCO	2020 [RCO 2020]	Retinopatia cukrzycowa i cukrzycowy obrzęk plamki – schematy postępowania
ICO	2018 [ICO 2018]	Wytyczne dotyczące opieki nad osobami z cukrzycą i chorobami oczu (zalecenia dotyczące badań przesiewowych, obserwacji i leczenia)
EURETINA	2017 [EURETINA 2017]	Wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki
Wytyczne polskie		
PTD	2022 [PTD 2022]	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą
PTO	2017 [PTO 2017]	Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, ważną rolę w powodzeniu terapii DME odgrywa wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz chorób towarzyszących temu schorzeniu. Chory powinien mieć ustabilizowany poziom glukozy we krwi, HbA_{1c}, nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii (gdym jest wskazane, należy podjąć lub zintensyfikować leczenie inhibitorami ACE, inhibitorami receptora AT1, fenofibratami czy statynami). Niektóre z wytycznych zalecają również zaprzestanie palenia tytoniu, redukcję masy ciała u osób z nieprawidłowym BMI czy kontrolę bezdechu sennego. W związku z wpływem wielu czynników na przebieg i skuteczność terapii podkreślono także, że leczenie DME wymaga współpracy z lekarzami innych specjalności (m.in. endokrynologią lub chorob wewnętrznymi).

¹¹ AAO – Amerykańska Akademia Oftalmologii, ESO – Towarzystwo Okulistyczne w Emiratach Arabskich, ADA – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, IDF – Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne, RCO – Królewskie Kolegium Oftalmologów, ICO – Międzynarodowa Rada Oftalmologii, EURETINA – Europejskie Towarzystwo Specjalistów Chorób Siatkówki; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, aktualne, najważniejsze metody leczenia DME obejmują:

- doszklistkowe iniekcje lekami anti-VEGF jako leczenie 1 rzutu – wytyczne wskazują na stosowanie afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu;
- fotokoagulację laserową – możliwe jest wykorzystanie różnych metod laseroterapii w zależności od rodzaju DME i stopnia zajęcia plamki. W wytycznych wymieniane są najczęściej fotokoagulacja ogniskowa oraz typu „grid”;
- doszklistkowe lub okołogałkowe iniekcje steroidów. Zaleca się zastosowanie takich leków jak deksametazon (DEX), triamcynolon lub octan fluocynolonu. Leki te, w 1 i 2 linii leczenia mogą stanowić terapię 1 rzutu, odpowiednio u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia anti-VEGF oraz w przypadku niepowodzenia 1 linii leczenia. Zalecane są również u chorych z pseudofakcją;
- witrektomię, stosowaną tylko w uzasadnionych przypadkach (np. chorzy z krwotokami do ciała szklanego, zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami).

Oprócz wymienionych wyżej metod leczenia, w wytycznych znajdują się również informacje o możliwości podjęcia terapii skojarzonej u niektórych chorych. Dotyczy to chorych przyjmujących leki anti-VEGF, u których mimo podjętego leczenia utrzymuje się obrzęk. U takich chorych możliwe jest włączenie dodatkowo laseroterapii. W uzasadnionych przypadkach zalecana jest również terapia skojarzona doszklistkowych steroidów w połączeniu z laseroterapią.

Wybór rekomendowanego leczenia zależy również od rodzaju DME, ostrości wzroku i stopnia zajęcia plamki. Wytyczne wyróżniają podział DME na CI-DME (cukrzycowy obrzęk plamki z centralnym zajęciem środka) oraz NCI-DME (cukrzycowy obrzęk plamki bez centralnego zajęcia środka). Według najnowszych wytycznych zalecane leczenie 1 rzutu u chorych z CI-DME stanowią leki anti-VEGF lub leki anti-VEGF w skojarzeniu z laseroterapią. Większość wytycznych jest zgodna, że w przebiegu NCI-DME chory powinien zostać pod obserwacją do czasu progresji choroby lub w przypadku chorych, u których istnieje ryzyko zajęcia dołka należy zastosować fotokoagulację laserową. Najnowsze wytyczne *ESO 2022* zalecają rozpoczęcie leczenia u chorych z NCI-DME od terapii anti-VEGF, a laseroterapia wskazana jest tylko w szczególnych przypadkach.

W najnowszych wytycznych *AAO 2022* w zaleceniach dotyczących leczenia DME został wskazany farycymab, lek zatwierdzony do stosowania 28 stycznia 2022 roku przez FDA. Ponadto, 15 września 2022 r. farycymab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii

Europejskiej. Wytyczne podkreślają jego dwukierunkowe działanie, poprzez hamowanie zarówno angiopoetyny-2 jak i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego u chorych z DME. W wytycznych *IDF 2020* znajduje się informacja o rozwoju innych alternatywnych metod leczenia w kierunku hamowania innych czynników angiogennych, terapii regeneracyjnej oraz terapii miejscowej.

Szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia nAMD oraz DME przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nAMD i DME

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	
SCOP 2022	<p>Leczeniem z wyboru nAMD są iniekcje doszkliskowe z wykorzystaniem leków z grupy anti-VEGF. Dostępne w Polsce leki anti-VEGF to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAN (Lucentis®) – leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby. U chorych z nAMD początkowo mogą być potrzebne ≥ 3 kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. U chorych leczonych według schematu „<i>treat and extend</i>” (lec i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u chorych z nAMD. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać; • AFL (Eylea®) – leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do ośmiu tygodni. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony. według zasady dawkowania „<i>treat and extend</i>”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2- lub 4-tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami większych niż cztery miesiące; • BRO (Beovu®) – zalecana dawka to 6 mg BRO (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby; • BEW (Avastin®) – leczenie nie jest zarejestrowane w leczeniu nAMD, ale stanowi powszechnie przyjętą praktykę na całym świecie. Z tego względu nie ma jednego typowego schematu leczenia. Rutynowo podaje się dawkę nasycającą co miesiąc przez trzy kolejne miesiące. Dalsze leczenie może mieć charakter „<i>pro re nata</i>” lub „<i>treat and extend</i>” ze zwykle co najmniej miesięcznymi odstępami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowana dawka to 1,25 mg/0,05 ml. <p>W niektórych, rzadkich przypadkach stosuje się terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny (Visudyne®) lub leczenie laserem.</p>
AAO 2022	<p>Inhibitory VEGF są lekami pierwszego rzutu w leczeniu większości przypadków nAMD. Są one obecnie najskuteczniejsze w leczeniu tej choroby. Są lekami skutecznymi w utrzymaniu ostrości wzroku [I+, dobra jakość, silna rekomendacja].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Wśród anti-VEGF dostępne są pegaptanib sodowy (Macugen®), BEW (Avastin®), RAN (Lucentis®), AFL (Eylea®), przy czym pegaptanib sodowy charakteryzuje się najgorszą skutecznością i jest on rzadko stosowany w praktyce klinicznej. AFL i RAN wykazują zbliżoną skuteczność leczenia. BEW, stosowany w nAMD <i>off-label</i>, jest skuteczny w poprawie VA oraz zmniejszeniu grubości siatkówki.</p> <p>BRO wykazuje podobną skuteczność do AFL w poprawie BCVA oraz wyższą skuteczność od AFL w redukcji grubości siatkówki w polu centralnym.</p> <p>Inne opcje leczenia AMD obejmują PDT z użyciem werteporfiny, fotokoagulację laserową, jednak ze względu na dominującą rolę iniekcji anti-VEGF nie są one szeroko wykorzystywane w praktyce klinicznej.</p> <p>W wytycznych znajduje się również informacja o nowym leku (farycymab) zatwierdzonym w 2022 r. przez FDA w leczeniu nAMD. W badaniach TENAYA i LUCERNE FAR wykazywał nie gorszą skuteczność w zakresie poprawy ostrości wzroku u chorych na nAMD leczonych schematem 16-tygodniowym, w porównaniu z AFL podawanym w schemacie 8-tygodniowym.</p>
RCO 2021	<p><u>Doszklistkowe iniekcje leków anti-VEGF stanowią pierwszą linią leczenia nAMD.</u></p> <p>Obecnie dostępne leki anti-VEGF to RAN, AFL, BRO i BEW.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAN – preferowane jest podejście „<i>treat and extend</i>”, zakładające wydłużanie podawania leku w odstępach dwutygodniowych (w przypadku stabilnej plamki); • AFL – zalecana jest minimalna przerwa w leczeniu w pierwszym roku wynosząca 8 tygodni po trzech dawkach, a następnie dalsze wydłużanie przerwy w przypadku stabilizacji w odstępach dwu- lub czterotygodniowych do maksymalnie szesnastu tygodni; • BEW – stosowany w nAMD <i>off-label</i>. Wykazano, że BEW jest tak samo skuteczny jak RAN, gdy podawany jest w comiesięcznych iniekcjach lub gdy stosowany jest schemat „<i>treat and extend</i>”; • BRO – wykazał większą skuteczność w poprawie zmian anatomicznych w porównaniu z AFL. Ponadto BRO wykazał nie gorszy przyrost ostrości wzroku niż aflibercept, a dane z 96-tygodniowego badania wykazały, że 39-45% chorych utrzymuje 12 tygodniową przerwę w leczeniu. <p>Schemat leczenia fazy wstępnej wszystkich terapii anti-VEGF polega na podawaniu 3 comiesięcznych iniekcji doszklistkowych. Zalecany jest schemat leczenia i przedłużania leczenia oparty na ocenie ostrości wzroku i OCT. Istnieje możliwość przedłużenia terapii o 2 - 4 tygodnie do maksymalnie 12-16 tygodni w zależności od aktywności choroby i dawkowania leków. W czasie leczenia chorzy mogą być poddawani badaniu OCT. Chorzy z nAMD ze względu na charakter choroby powinni być monitorowani przez całe życie. Obecnie zaleca się średnio 5 wstrzyknięć rocznie według schematu „<i>treat and extend</i>” (lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami);</p> <p>Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem werteporfiny zalecana jest jako jedna z opcji leczenia chorych z PCV, którzy nie odpowiadają na leczenie anti-VEGF.</p> <p>Nie ma dowodów na to, że jakiegokolwiek inne metody leczenia np. fotobiomodulacja, laseroterapia lub radioterapia są skuteczne w leczeniu AMD.</p> <p>Wytyczne podkreślają również ważną rolę prewencji AMD oraz retinopatii cukrzycowej za pomocą zaprzestania palenia tytoniu, stosowania odpowiedniej diety, w celu eliminacji ryzyka sercowo-naczyniowego czy wczesnej detekcji choroby.</p>
PTO 2020	<p>Celem leczenia nAMD jest ograniczenie aktywności choroby poprzez redukcję płynu w siatkówce i modyfikację jej parametrów anatomicznych, mające na celu długoterminową poprawę lub stabilizację ostrości wzroku.</p> <p>Dostępne metody leczenia nAMD obejmują <u>doszklistkowe terapie anti-VEGF</u> – stanowią one złoty standard leczenia i są leczeniem z wyboru. Obecnie stosowane preparaty to:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • RAN (Lucentis®) • AFL (Eylea®) • BRO (Beovu®) • BEW (Avastin®) <p>Schemat leczenia fazy wstępnej wszystkich terapii anty-VEGF polega na podawaniu 3 comiesięcznych iniekcji doszklistkowych w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Gdy po tym czasie uzyskano korzystne efekty terapeutyczne, leczenie może być kontynuowane, w przeciwnym razie należy je przerwać.</p> <p>W przypadku terapii RAN o dalszej konieczności wykonywania iniekcji po fazie wstępnej decyduje lekarz prowadzący, biorąc pod uwagę pogorszenie ostrości wzroku lub stwierdzając zmiany anatomiczne (schemat „<i>pro re nata</i>”). U części chorych można zastosować schemat „<i>treat and extend</i>”.</p> <p>W przypadku terapii AFL po fazie wstępnej lek powinien być podawany w odstępach 2-miesięcznych. Zgodnie z charakterystyką produktu, nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami, chyba że ostrość wzroku nie poprawia się, a parametry anatomiczne świadczą o aktywnym procesie chorobowym, wówczas można rozważyć częstsze monitorowanie chorego, jednak systematyczne badanie kliniczne oraz ocena OCT pozwalają na wcześniejszą ocenę skuteczności leczenia lub braku efektu. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych można zastosować schemat „<i>treat and extend</i>”. Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż cztery miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia. W drugim i kolejnych latach leczenia zastosowanie ma schemat „<i>pro re nata</i>” (w razie potrzeby) lub kontynuacja rozpoczętego schematu „<i>treat and extend</i>”;</p> <p>Po fazie wstępnej leczenia <u>BRO</u> lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia – u chorych bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące), a u chorych z aktywnością choroby – dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). W przeprowadzonych badaniach klinicznych u chorych, którzy zostali zakwalifikowani do reżimu 2-miesięcznego lub, u których w trakcie obserwacji reżim 3-miesięczny został skrócony do 2 miesięcy, nie uwzględniono możliwości zastosowania lub powrotu do 3-miesięcznych odstępów, ale lek jest stosowany od niedawna i przez analogię do schematu „<i>treat and extend</i>” dla leków Lucentis® i Eylea® wydaje się możliwe zastosowanie odstępów 3- lub nawet 4-miesięcznych, przy czym lekarz w trakcie terapii może zarówno wydłużać, jak i skracać te odstępy;</p> <p><u>Terapia fotodynamiczna (PDT) z użyciem werteporfiny (Visudyne®)</u> jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych chorych na nAMD, ale wyłącznie z dominującą klasyczną postacią CNV.</p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u> – nie jest uzasadniona dla większości przypadków AMD ze względu na znacznie niższą skuteczność w porównaniu do leczenia preparatami anty-VEGF.</p> <p><u>Radioterapia i zabiegi chirurgiczne</u> nie są zalecane i stosowane w codziennej praktyce klinicznej ze względu na ograniczone wskazania i skuteczność.</p>
<p>NICE 2018</p>	<p>U chorych z nAMD rekomendowana jest terapia inhibitorami VEGF w postaci iniekcji doszklistkowych RAN lub AFL. W przypadku terapii BEW, konieczne jest wyrażenie przez chorych zgody na podanie leku, ze względu na brak rejestracji leku w nAMD. Brak jest istotnych klinicznie różnic w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa między AFL, RAN i BEW.</p> <p>W przypadku chorych z VA 6/96 lub gorszą należy rozważyć leczenie anty-VEGF w nAMD tylko wtedy, gdy spodziewana jest korzyść w zakresie ogólnego funkcjonowania wzroku danej osoby (np. jeśli dotknięte chorobą oko jest okiem z lepszym widzeniem).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Leczenie RAN i AFL jest rekomendowane w leczeniu nAMD u chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA zawiera się w przedziale $\geq 6/12$ i $\leq 6/96$; • nie występuje uszkodzenie strukturalne centralnej plamki; • wielkość zmiany jest ≤ 12 obszarom tarczy w największym wymiarze liniowym; • istnieją dowody na przypuszczalny postęp choroby. <p>Terapia pegaptanibem sodowym nie jest zalecana do stosowania w leczeniu nAMD.</p> <p>Nie jest rekomendowane również leczenie PDT w ramach monoterapii w leczeniu zaawansowanego stadium nAMD oraz jako terapii uzupełniającej do leczenia inhibitorami VEGF w terapii 1 rzutu. Jest możliwość stosowania PDT jako leczenia uzupełniającego do inhibitorów VEGF w drugiej linii leczenia chorych na nAMD, lecz tylko w ramach badań RCT.</p> <p>Nie jest rekomendowane doszkliskowe podawanie kortykosteroidów jako leczenia uzupełniającego do anty-VEGF.</p> <p>Należy rozważyć zmianę leczenia anty-VEGF u osób z nAMD, jeśli istnieją ku temu praktyczne powody (na przykład, jeśli inny lek może być podawany w preferowanym przez daną osobę schemacie). Należy jednak pamiętać, że korzyści kliniczne są prawdopodobnie ograniczone.</p> <p>Można rozważyć obserwację chorego, bez podawania leczenia anty-VEGF, jeśli choroba wydaje się być stabilna. Należy rozważyć przerwanie leczenia anty-VEGF, jeśli wystąpi poważna postępująca utrata ostrości wzroku, pomimo leczenia zgodnie z zaleceniami.</p> <p>Należy przerwać leczenie anty-VEGF, jeśli w oku rozwinię się późna postać AMD (mokra nieaktywna) bez perspektyw na poprawę funkcjonalną.</p>
FOEP 2017	<p>U chorych z nAMD leczenie anty-VEGF powinno zostać rozpoczęte niezwłocznie po wystąpieniu objawów choroby w celu poprawy rokowania. Najważniejsze wytyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie ma istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy różnymi lekami anty-VEGF w leczeniu nAMD w czasie pierwszych kilku lat obserwacji; • BEW i RAN mają taką samą skuteczność w utrzymywaniu VA w leczeniu nAMD w czasie 1-2 lat obserwacji [B]; • comiesięczne lub rzadsze iniekcje doszkliskowe AFL (0,5-2 mg) wydają się być równie skuteczne jak comiesięczne iniekcje RAN (0,5 mg) w utrzymaniu VA [B]; • nie ma istotnych klinicznie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy RAN a BEW w leczeniu nAMD [B]; • comiesięczne lub rzadsze iniekcje doszkliskowe AFL (0,5- 2 mg) są tak samo bezpieczne jak comiesięczne iniekcje doszkliskowe RAN (0,5 mg) w leczeniu nAMD [C]; • leczenie chorych z nAMD za pomocą terapii fotodynamicznej w połączeniu z RAN nie jest bardziej skuteczne w poprawie VA w porównaniu z monoterapią RAN [B]; • u chorych z niedawnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym (w czasie 3 mies.), leczenie anty-VEGF można rozważyć po dokładnej ocenie możliwych korzyści i działań niepożądanych związanych z leczeniem; • przed podjęciem leczenia należy wziąć pod uwagę możliwe korzyści i ryzyko z niego wynikające. Należą do nich m.in. przeważająca ostrość widzenia w obu oczach, choroby ogólnoustrojowe, oczekiwana długość życia jak również wpływ leczenia na zdolność do funkcjonowania i jakości życia; • leczenie anty-VEGF można rozpocząć od 3 dawek obciążających podanych w odstępie ok. 1 miesiąca lub podawać w zależności od potrzeb (schemat „pro re nata”);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • celem leczenia anti-VEGF jest zatrzymanie progresji choroby; • jeżeli leczenie danym lekiem anti-VEGF jest nieskuteczne, można zmienić leczenie na inny lek anti-VEGF; • leczenie anti-VEGF powinno zostać przerwane w przypadku braku korzyści i braku rokowań co do poprawy zdolności chorego do funkcjonowania lub poprawy jakości życia lub jeśli działania niepożądane i ryzyko związane z leczeniem są większe niż spodziewane korzyści.
Cukrzycowy obrzęk płamki	
AAO 2022a	<p><u>Terapia anti-VEGF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana jako leczenie 1 rzutu w CI-DME (z ewentualnie późniejszą terapią laserem ogniskowym w przypadku utrzymującego się obrzęku); • skuteczność leczenia RAN, BEW i AFL wykazano u chorych z widzeniem gorszym niż 20/32 lub pogorszonym z powodu CI-DME; • RAN i AFL wykazują przewagę w leczeniu DME w porównaniu z konwencjonalną laseroterapią [poziom dowodów: I+, dobra jakość, silna rekomendacja]; • w badaniach wykazano, że chorzy na DME otrzymujący <u>farycymab</u> w dawkach Q8W, wykazali nie gorszy przyrost ostrości wzroku niż w przypadku AFL Q8W; • istnieją umiarkowanie wiarygodne dowody na bezpieczeństwo stosowania iniekcji anti-VEGF i żadne z dotychczasowych badań nie wykazało zwiększonego ryzyka związanego z ich stosowaniem [poziom dowodów I+, umiarkowana jakość, silna rekomendacja]; <p><u>Fotokoagulacja laserowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogniskowa fotokoagulacja laserowa zmniejsza ryzyko umiarkowanej utraty wzroku w oczach z CSME i CI-DME; • leczenie laserem ogniskowym jest zalecane u chorych z NCI-DME; • fotokoagulacja laserowa redukuje częstość utraty wzroku i zwiększa prawdopodobieństwo w zakresie częściowego do całkowitego ustąpienia DME w porównaniu z brakiem interwencji w okresie 1-3 lat [poziom dowodów: I, umiarkowana jakość, silna rekomendacja]; • angiografia fluoresceinowa przed operacją laserową CSME może być pomocna m.in. w identyfikacji mikrotętniaków w obszarze siatkówki; <p><u>Terapia kortykosteroidami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy stosowane miejscowo oraz iniekcje okołogałkowe nie wykazały istotnych korzyści w leczeniu DME; • terapia anti-VEGF w skojarzeniu z DEX zmniejszyła grubość obrzęku płamki, z jednoczesnym brakiem poprawy ostrości wzroku; • terapia skojarzona kortykosteroidów z anti-VEGF nie zapewniała dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z monoterapią anti-VEGF [poziom dowodów: I, umiarkowana jakość, silna rekomendacja]; • kortykosteroidy są z reguły używane jako leki 2 rzutu.
ESO 2022	<p>Postępowanie układowe u chorych z DME polega na optymalnej kontroli cukrzycy oraz poziomu HbA_{1c}, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii (zalecane leczenie statynami i fenofibratem), a także na zaprzestaniu palenia tytoniu, redukcji masy ciała, jeśli jest to konieczne do uzyskania prawidłowego BMI, kontroli czynności nerek i bezdechu sennego.</p> <p><u>Leczenie NCI-DME:</u></p> <p>Zalecane jest rozpoczęcie terapii za pomocą anti-VEGF lub zastosowanie laseroterapii ogniskowej (laseroterapia powinna zostać wykonana tylko w szczególnych wypadkach).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p><u>Leczenie CI-DME:</u> Leczenie 1 rzutu powinno obejmować terapię anti-VEGF. W przypadku przeciwwskazań do terapii anti-VEGF lub nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia anti-VEGF, jako lek 1 rzutu może być stosowany implant z DEX. Implant z DEX może być również stosowany u chorych po witrektomii, chorych z pseudofakcją lub przewlekły DME.</p> <p><u>Doszklistkowe leczenie anti-VEGF:</u> Przed przystąpieniem do leczenia, należy upewnić się, że choroby układowe, a zwłaszcza dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze są odpowiednio kontrolowane u danego chorego. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia dawką nasycającą obejmującą 3-6 wstrzyknięć w odstępach miesięcznych. Szacowana zalecana liczba wstrzyknięć w 1. roku leczenia wynosi 8-9, natomiast w 2. roku leczenia wynosi 5-6. Przy braku odpowiedzi na leczenie zalecana jest zmiana na inny lek anti-VEGF lub na steroid (po zakończeniu fazy z dawką nasycającą). Należy zachować ostrożność, rozważając zmianę terapii w przypadku utrzymującego się DME po ≥ 3 iniekcjach – preferowana jest kontynuacja leczenia anti-VEGF, a nie zmiana terapii. Leczenie anti-VEGF nie jest zalecane przez co najmniej 3 mies. po zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu, a także w ciąży i w czasie karmienia piersią – w takich przypadkach steroid powinien stanowić lek pierwszego rzutu. Leczenie anti-VEGF i steroidoterapia powinno być również wstrzymane w przypadku aktywnego zakażenia.</p> <p><u>Implanty ze steroidem:</u> Zalecana liczba implantów DEX to 3-4 wstrzyknięcia w czasie 12 miesięcy. W przypadkach, w których uzyskano dobrą odpowiedź lub nawroty DME występują rzadziej niż co 6 mies., zaleca się kontynuację stosowania implantów DEX. Częste nawroty płynów (w czasie < 3 mies.) po podaniu implantu DEX wymagają rozważenia zmiany terapii na leki anti-VEGF. Alternatywę dla implantów DEX stanowią również implanty z fluocynolonu.</p> <p>Chorzy, u których zbiera się płyn w obszarze podplamkowym, obecne są ogniska hiperrefleksyjne, torbiele śródsiatkóvkowe i dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki mogą lepiej odpowiadać na leczenie implantem DEX niż chorzy bez tych cech. W przypadku terapii implantami fluocynolonu, konieczne może okazać się wdrożenie leczenia uzupełniającego (w tym leczenia anti-VEGF i implantami DEX). Jeśli u chorego wystąpi podwyższone IOP po zastosowaniu implantów z DEX, nie zaleca się stosowania implantu z fluocynolonu. Dla chorych z pseudofakcją preferowane są implanty steroidowe.</p> <p>Przeciwwskazaniem do stosowania implantów wewnątrzgałkowych z DEX i acetonidu fluocynolonu jest m.in. aktywne zakażenie oczne lub zakażenie okołogałkowe i zaawansowana jaskra.</p>
PTD 2022	<p><u>Zalecenia terapeutyczne przedstawiono w odniesieniu do retinopatii cukrzycowej.</u> Leczenie retinopatii cukrzycowej powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> intensyfikację leczenia u chorych ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy, intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, (w pierwszej kolejności przy zastosowaniu inhibitorów ACE oraz inhibitorów receptora AT1), i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej (fenofibrat, statyny). Kwas acetylosalicylowy – podawany w celach kardioprotekcyjnych – nie jest przeciwwskazany u chorych z retinopatią i nie stanowi zagrożenia wystąpienia wylewów dosiatkóvkowych; w DME obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszklistkowe iniekcje preparatów anti-VEGF: AFL, RAN i BEW, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. BEW jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>), a jego skuteczność u chorych z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia laserowa siatkówki (możliwa, jeśli ośrodki optyczne oka są przejrzyste), która odpowiednio wcześnie wykonana hamuje progresję zaawansowanej retinopatii cukrzycowej. Obecnie wyróżnia się następujące rodzaje terapii laserowej siatkówki: <ul style="list-style-type: none"> • podprogowa (głównie mikropulsowa) – bez koagulacji tkanki, stosowana w obrzęku płamki bez jej znaczącego pogrubienia i bez pogorszenia ostrości wzroku; • ogniskowa – zalecana przy obecności zmian początkowych w cukrzycowym obrzęku płamki bez zajęcia dołka; • typu „grid” – w rozlanym obrzęku płamki, gdy leczenie pierwszego rzutu nie okazało się skuteczne; • anfortokoagulacja – zalecana w ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej; • doszkliskowe lub okołogałkowe wstrzyknięcia steroidów mających działanie antyangiogenne i przeciwobrzękowe, na przykład triamcynolon, DEX lub octan fluocynolonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, mogą być traktowane jako leki I rzutu, gdy stwierdzi się przeciwwskazania do inhibitorów VEGF lub nie może być zachowana częstość comiesięcznych wizyt; • witektoomia (w określonych wskazaniach: krwotoki do ciała szklanego niewchłaniające się pomimo innych metod leczenia, trakcje szkliskowo-siatkówkowe biegnące pionowo w kierunku płamki, Zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami); • w przypadkach nieodwracalnych zaburzeń widzenia konieczne jest przeprowadzenie konsultacji/rehabilitacji dla osób źle widzących lub ociemniałych; • w łagodnej i umiarkowanej postaci retinopatii przebiegającej z obecnością wysięków twardych można stosować sulodeksyd w dawce 250 LSU 2 razy na dzień. <p>Najważniejsze rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną [siła rekomendacji A]; • doszkliskowe iniekcje anti-VEGF u chorych z obrzękiem płamki mogą poprawić widzenie [siła rekomendacji A]; • leczenie kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji nie jest przeciwwskazane u chorych z retinopatią i nie zwiększa ryzyka krwotoku dosiatkówkowego [siła rekomendacji A].
<p>ADA 2021</p>	<p><u>Zalecenia terapeutyczne przedstawiono w odniesieniu do retinopatii cukrzycowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tradycyjne standardowe leczenie, obejmujące fotokoagulację laserem panretinalnym jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka utraty wzroku u chorych na proliferacyjną retinopatię cukrzycową wysokiego ryzyka oraz w niektórych przypadkach na ciężką nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową [siła rekomendacji A]; • doszkliskowe iniekcje anti-VEGF są nie gorsze niż tradycyjna fotokoagulacja laserem i są również wskazane w celu zmniejszenia ryzyka utraty wzroku u chorych z proliferacyjną retinopatię cukrzycową [siła rekomendacji A]; • doszkliskowe iniekcje anti-VEGF są wskazane u chorych z CI-DME, który pojawia się pod centrum dołka i może zagrażać widzeniu podczas czytania [siła rekomendacji A]; • retinopatia cukrzycowa nie jest przeciwwskazaniem do terapii kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji, ponieważ nie zwiększa ryzyka wystąpienia krwotoku do siatkówki [siła rekomendacji A].
<p>IDF 2020</p>	<p><u>Zalecane są 4 główne opcje terapeutyczne leczenia DME:</u> Doszkliskowe iniekcje anti-VEGF</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Obejmuje leczenie RAN, BEW i AFL. Jest preferowaną strategią leczenia DME jako alternatywa dla fotokoagulacji laserowej. RAN wywiera korzystny wpływ na długoterminową poprawę parametrów leczenia, natomiast terapia AFL jest najskuteczniejsza u chorych z wyjściowym VA $\geq 20/50$;</p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u> Obejmuje fotokoagulację laserem ogniskowym i/lub typu „grid”, która jest skuteczna w ochronie dotychczasowej ostrości widzenia, jednakże jej zdolność do odwrócenia utraty wzroku jest słaba;</p> <p><u>Terapia skojarzona składająca się z fotokoagulacji laserowej i anty-VEGF</u> <u>Terapia skojarzona składająca się z fotokoagulacji laserowej i doszkliskowego steroidu</u> Doszkliskowe steroidy (w postaciach o przedłużonym uwalnianiu) obejmują acetonid triamcynolonu, DEX (Ozurdex®) oraz acetonid fluocynolonu (Illuvien®). Stosowane są jako leki drugiego rzutu, gdy terapia anty-VEGF jest nieskuteczna.</p> <p><u>Szczególne populacje chorych:</u> <u>Leczenie chorych na NCI-DME z łagodnym upośledzeniem wzroku</u> – zalecana jest fotokoagulacja laserowa i pozostanie pod ścisłą obserwacją. <u>Leczenie chorych na CI-DME z umiarkowanym upośledzeniem wzroku</u> – zalecanym leczeniem 1 rzutu jest terapia anty-VEGF. 2 linię leczenia stanowi terapia steroidami. <u>Leczenie chorych na ogniskową/wielogniskową postać DME</u> – zalecanym leczeniem 1 rzutu jest fotokoagulacja laserowa. <u>Leczenie chorych na rozlaną postać DME</u> – zalecanym leczeniem 1 rzutu jest monoterapia anty-VEGF (lub przypadku przeciwwskazań terapia kortykosteroidami), terapia skojarzona (laseroterapia + terapia doszkliskowa) oraz konwencjonalna terapia laserowa typu „grid”, kortykosteroidy (u chorych z przeciwwskazaniami do terapii doszkliskowej).</p> <p><u>Pozostałe zalecane opcje</u> Witrektomia może być przydatnym zabiegiem, pozwalającym usunąć produkty końcowe zaawansowanej glikacji (AGEs). Zalecane jest także leczenie ogólnoustrojowe mające na celu zapobieganie powikłaniom oraz spowolnienie tempa progresji choroby. Obejmuje ono optymalizację poziomu glukozy, ciśnienia krwi oraz lipidów. Terapie obejmujące doszkliskowe iniekcje anty-VEGF oraz steroidów oraz terapie skojarzone wykazują wyższą skuteczność leczenia w porównaniu z konwencjonalnymi metodami leczenia. Obecne podejmowanie są obiecujące kroki w kierunku rozwoju alternatywnych metod leczenia, w tym hamowania innych czynników angiogennych, terapii regeneracyjnej oraz terapii miejscowej.</p>
RCO 2020	<p>Należy zwrócić uwagę na kontrolę ciśnienia tętniczego, glukozy we krwi, a także u niektórych chorych na występowanie bezdechu sennego.</p> <p>Obecnie, pierwsza linia leczenia DME obejmuje doszkliskowe podanie anty-VEGF. Następnie preferowane jest zastosowanie laseroterapii lub steroidów (DEX lub fluocynolon). Doszkliskowe stosowanie steroidów jest szczególnie istotne u chorych z przewlekłym obrzękiem oczu, którzy nie reagują w istotny sposób na inne metody leczenia.</p> <p><u>Leczenie NCI-DME:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Zalecane leczenie zależy od lokalizacji przeciekających zmian mikronaczyniowych. U chorych z wysiękiem znacznie oddalonym od centralnej części oka, właściwa może być interwencja za pomocą laseroterapii. Innym podejściem jest obserwacja chorego, do momentu objęcia centralnej części oka wysiękiem.</p> <p><u>Leczenie CI-DME:</u></p> <p>U chorych z bardzo dobrym wynikiem VA (80 liter i więcej) zalecana jest obserwacja. Konwencjonalne leczenie laserowe można rozważyć, gdy przeciekające zmiany mikronaczyniowe znajdują się daleko od centralnej części oka lub można zastosować alternatywne leczenie laserem typu „grid”. U chorych z pseudofakcją, u których leczenie laserowe było już stosowane lub jest przeciwwskazane, należy rozważyć zastosowanie doszkliskowo steroidów.</p> <p>Leczenie anti-VEGF (RAN, AFL, BEW) zaleca się rozpocząć gdy CRT \geq 400 μm (lub BVCA \leq 75 liter). Wyniki badań wskazują, że zarówno u chorych z wynikiem VA < 69 liter jak i VA \geq 69 liter, jako terapię 1 rzutu, należy rozważyć monoterapię AFL lub RAN (nie ma różnicy w długoterminowych wynikach skuteczności dla obydwu tych leków).</p>
ICO 2018	<p><u>Leczenie NCI-DME:</u></p> <p>Chorzy mogą być obserwowani do czasu progresji choroby lub w przypadku chorych, u których istnieje ryzyko zajęcia dołka można zastosować fotokoagulację ogniskową/typu „grid”.</p> <p><u>Leczenie CI-DME:</u></p> <p>Standardem leczenia jest terapia anti-VEGF. U chorych z wynikiem VA lepszym niż 6/9 lub 20/30 możliwe są 3 opcje terapeutyczne: obserwacja chorego i rozpoczęcie leczenia anti-VEGF tylko w przypadku pogorszenia DME, doszkliskowe iniekcje anti-VEGF oraz fotokoagulacja ogniskowa lub typu „grid” z leczeniem anti-VEGF. U chorych z wynikiem VA 6/9 (20/30) lub gorszym zalecane są doszkliskowe iniekcje anti-VEGF przy użyciu RAN, BEW lub AFL. AFL wykazuje najwyższą skuteczność w poprawie ostrości wzroku w perspektywie roku, szczególnie u chorych z wyjściowym VA 6/15 (20/50). W perspektywie dwóch lat chorzy leczeni RAN osiągają podobne wyniki do chorych leczonych AFL. Leczenie BEW jest tak samo skuteczne jak RAN i AFL jedynie u chorych z łagodnymi zaburzeniami widzenia. Szacowana liczba iniekcji w pierwszym roku leczenia wynosi 6-8, w drugim 2-3, w trzecim 1-2 oraz 0-1 w czwartym i piątym roku leczenia. W przypadku chorych z utrzymującym się pogrubieniem siatkówki pomimo terapii anti-VEGF, należy rozważyć leczenie laserowe po 24 tygodniach. Można również rozważyć leczenie doszkliskowym triamcynolonem, zwłaszcza u chorych z pseudofakcją. U chorych na jaskrę lub nadciśnienie oczne lub którzy nie reagują na steroidy, należy ostrożnie podawać doszkliskowo triamcynolon i tylko wtedy, gdy można monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe w czasie terapii. U niektórych chorych korzystne może być przeprowadzenie zabiegu witrektomii (dotyczy chorych z trakcją witreoretinalną)</p>
EURETINA 2017	<p><u>Zaleca się następujące strategie terapeutyczne u chorych na DME:</u></p> <p><u>Fotokoagulacja laserowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia laserowa, stanowiła standard leczenia DME przed pojawieniem się iniekcji doszkliskowych. Do względnych wskazań terapii laserem należy naczyniopochodna forma DME. Inne wskazania obejmują CRT < 300 μm oraz przewlekły VMA – terapia laserem w tych wskazaniach jest podobnie skuteczna do terapii anti-VEGF. Obecnie, brak jest dowodów na większą skuteczność terapii laserowej w porównaniu z farmakoterapią; <p><u>Leczenie anti-VEGF</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> RAN może być stosowany jako odpowiednik innych leków anti-VEGF u chorych z wyjściowym wynikiem BCVA ≤ 69. U chorych z niższym wynikiem BCVA skuteczność RAN jest podobna do AFL, lecz efekt zostanie osiągnięty wolniej. W tej subpopulacji chorych jako lek 1 rzutu rekomendowany jest AFL; AFL wykazuje przewagę w porównaniu z fotokoagulacją laserową odnośnie anatomicznych i wzrokowych punktów końcowych. Może być wykorzystywany jako odpowiednik innych terapii anti-VEGF u chorych z BCVA <69. Zalecany jest również jako terapia z wyboru u chorych z BCVA ≥ 69, ponieważ wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z BEW (w perspektywie dwóch lat) oraz RAN (w perspektywie roku); BEW pomimo gorszej skuteczności w porównaniu do AFL i RAN, również jest zalecany u chorych z BCVA ≥ 69. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> są zalecane w leczeniu DME, głównie jako leki drugiego rzutu. U chorych, którzy nie odpowiedzieli na terapię anti-VEGF (po 3-6 iniekcjach, w zależności od odpowiedzi), należy rozważyć zmianę terapii na sterydową. Jako leki pierwszej linii kortykosteroidy mogą być stosowane u chorych z poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi; DEX zalecany jest jako kortykosteroid z wyboru. Flucynolon jest lekiem skutecznym u chorych z przewlekłym obrzękiem płamki, którzy nie odpowiedzieli na inne leczenie. Triamcynolon w porównaniu z innymi sterydami częściej powoduje zaćmę oraz przyczynia się do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowe (powinien być stosowany jedynie u niektórych chorych); kortykosteroidy są również zalecane u chorych z pseudofakcją; <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane jest w drugiej linii leczenia DME. <p>Oprócz wymienionej wyżej zalecanej terapii DME, chorych należy również leczyć ogólnoustrojowo, ze względu na fakt, że cukrzyca jest przewlekłą chorobą. Chory powinien być poddany leczeniu przez lekarza specjalistę z dziedziny endokrynologii lub chorób wewnętrznych.</p>
PTO 2017	<p><u>Aktualne metody leczenia DME obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyniową, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy płamki. Preferowaną obecnie opcją leczenia są iniekcje doszkliskowe przy użyciu AFL, RAN oraz BEW (<i>off-label</i>). Leczenie opiera się na 2 etapach: leczeniu nasycającym i leczeniu podtrzymującym; laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości wzroku; podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF, IL-6, MCP-1 i VEGF). Obecnie preferowane jest podawanie doszkliskowe lub w postaci implantów. Miejscowo stosuje się triamcynolon, flucynolon i DEX. Jedynie DEX posiada w Polsce rejestrację do leczenia DME. Leczenie kortykosteroidami w postaci implantów doszkliskowych wydaje się być najmniej korzystne, szczególnie u młodych chorych, w związku z ryzykiem powikłań (ryzyko rozwoju zaćmy, jaskry wtórnej). terapię skojarzoną. <p>Witrektomia jest wskazana w przypadku krwotoków do ciała szklistego niewchłaniających się pod wpływem innych metod leczenia (w przypadku braku skuteczności zastosowanego leczenia wskazane jest wcześniejsze przeprowadzenie witrektomii), zaawansowanej retinopatii proliferacyjnej z powikłaniami oraz w obrzęku z trakcją szkliskowo-płamkową lub błoną nasiatkówkową. Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi wymienionymi metodami. Powrót ostrości wzroku do pełnej lub bardzo znaczna poprawa</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>w stosunku do stanu wyjściowego, zwłaszcza w postaci dołkowej DME następuje bardzo szybko i utrzymuje się podczas wieloletniej obserwacji. Należy jednak pamiętać i akceptować to, że szczególnie w fazie początkowej terapii wymagany jest ścisły reżim comiesięcznej iniekcji, który w dalszej fazie leczenia jest znacznie ograniczony i reiniekcje stosowane są coraz rzadziej, a przerwy między nimi wydłużają się.</p> <p>Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia anti-VEGF muszą pamiętać o wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, regulacji nadciśnienia tętniczego i stanu gospodarki lipidowej organizmu. Jest to podstawowy warunek powodzenia tego leczenia. W Polsce do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki zarejestrowany i dopuszczony do stosowania jest RAN i AFL.</p> <p><u>Zalecany schemat postępowania dla miejscowego (ogniskowego) DME:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w odległości większej niż 500 µm od centrum dołka: <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserem ogniskowym lub typu „grid” (fotokoagulacja każdego mikrotętniaka w odległości 500-3000 µm od centrum plamki); • terapia doszkliskowa anti-VEGF (gdy p/wskazania do laseroterapii). • w odległości mniejszej niż 500 µm od centrum dołka: <ul style="list-style-type: none"> • terapia doszkliskowa anti-VEGF; • laser mikropulsowy (gdy p/wskazania do anti-VEGF).

SCOP 2022

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.

AAO 2022/AAO 2022a

I++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;

I+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego;

I- Metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;

II++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;

II+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu lub błędu systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowego;

II- Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu lub błędu systematycznego i znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy;

III Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków);

Dobra jakość – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią oszacowanych w badaniach efektów;

Umiarkowana jakość – dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na szacunkowy efekt;

Niewystarczająca jakość – istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na szacunkowy efektu, każde oszacowanie efektu jest bardzo niepewne;

Silna rekomendacja - pożądane skutki interwencji istotnie przewyższają niepożądane skutki lub wyraźnie nie;

Dowolna rekomendacja – niepewna istotność pożądanych skutków lub dowody są niskiej jakości, lub dowody sugerują, że pożądane i niepożądane skutki są ściśle zrównoważone.

RCO 2021

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono szczegółowej oceny poziomu dowodów. Zaznaczono, iż wytyczne są zgodne z procesem opracowywania wytycznych The Royal College of Ophthalmologists, oparte są na najlepszych dostępnych dowodach uzyskanych z systematycznego przeglądu literatury oraz są zgodne z wytycznymi klinicznymi NICE.

PTO 2020

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.

NICE 2018

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono szczegółowej oceny poziomu dowodów. Jednakże publikacja została przeprowadzona w zgodzie z opisem odnośnie do oceny siły rekomendacji przedstawionej w pełnej wersji wytycznych NICE.

FOEP 2017

Poziom dowodów A – odnosi się do silnych dowodów opartych na badaniach naukowych, np. jednorodne wyniki z wysokiej jakości przeglądu(ów) systematycznego(ych) lub wielu, istotnych, wysokiej jakości badań (np. dwóch lub więcej badań RCT);

Poziom dowodów B – odnosi się do umiarkowanych dowodów, np. jednego badania RCT lub wielu odpowiednich badań;

Poziom dowodów C – odnosi się do ograniczonych dowodów opartych na badaniach, np. kontrolowanych badań prospektywnych lub badań, w których występuje znacząca niezgodność między wynikami;

Poziom dowodów D – odnosi się do badań retrospektywnych lub konsensusu osiągniętego przez grupę w przypadku braku dowodów dobrej jakości.

PTD 2022/ADA 2021

A – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej;
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej;
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru;
- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych;

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (*case-control*)

C – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań

- dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki;
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną);
- dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków;

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem;

E – Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

ESO 2022

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie dowodów zaczerpniętych z literatury, opublikowanych badań dotyczących poszczególnych terapii, a także opinii konsensusu panelu ekspertów zwołanego przez ESO;

IDF 2020

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje zostały opracowane przez zespół ekspertów i proces ich przygotowywania został oparty na dowodach naukowych;

RCO 2020

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono szczegółowej oceny poziomu dowodów. Dla każdej sekcji przyjęto najwyższy poziom dowodów. W przypadku braku wystarczających dowodów, podano ich uzasadnienie. Przestrzegano zasad oceny wytycznych *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* oraz zapewniono niezależność opracowywania wytycznych;

ICO 2018

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów;

EURETINA 2017

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono;

PTO 2017

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu przedstawienia aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia nAMD i DME w Polsce w niniejszym rozdziale opisano

oraz zapisy obecnie obowiązującego *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”*.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Praktyka kliniczna leczenia wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem definiowana jest zapisami *Programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10, H35.5, H36.0) – część A: Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)”*.

Refundowane we wskazaniu wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem terapie obejmują leczenie afliberceptem, ranibizumabem oraz brolicyzumabem.

Zgodnie z zapisami programu w części A chorzy kwalifikowani są do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Każdorazowo chorego do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.

Kryteria kwalifikacji do leczenia AFL, RAN i BRO muszą być spełnione łącznie i obejmują:

1. obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
2. wiek powyżej 45. roku życia;
3. wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
4. wynik BCVA w leczonym oku 0,2-0,8 określony według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
5. zgoda chorego na wykonanie iniekcji doszklistkowych;
6. brak dominującego zaniku geograficznego;
7. brak dominującego wylewu krwi;
8. przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).

Ponadto wskazano, że do programu kwalifikują się chorzy leczeni uprzednio w ramach JGP lub w programie lekowym „*Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*”, którzy zostali wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Do programu kwalifikowani są chorzy wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 8 kryteriów wyłączenia oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:

1. w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B84 Małe zabiegi witreoretinalne lub;
2. u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych;

pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.

Kryteria wyłączenia chorego z udziału w programie lekowym, obejmują:

1. nadwrażliwość na AFL, RAN lub BRO lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
2. czynne zakażenie oka lub jego okolic;
3. czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;
4. okres ciąży lub karmienia piersią;
5. wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
6. przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia;
7. progresja choroby definiowana jako:
 - pogorszenie wyniku BCVA do wartości $< 0,2$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub
 - obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u chorego stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna);
8. brak aktywnego leczenia w postaci podawania iniekcji w okresie 4 miesięcy od podania ostatniej dawki leku;

-
9. brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne).

Schemat dawkowania poszczególnych leków został szczegółowo określony w programie lekowym [Program lekowy B.70].

[Redacted content]

Cukrzycowy obrzęk plamki

Praktyka kliniczna leczenia cukrzycowego obrzęku plamki definiowana jest zapisami części B Programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10, H35.5, H36.0)” – część B: „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)”.

Refundowane we wskazaniu cukrzycowego obrzęku plamki terapie obejmują leczenie afliberceptem, ranibizumabem, bewacyzumabem oraz deksametazonem w postaci implantu.

Zgodnie z zapisami programu w części B chorzy kwalifikowani są do programu przez lekarza prowadzącego w przypadku, gdy pacjent uprzednio nie był leczony z powodu cukrzycowego obrzęku plamki. Leczenie pierwszorazowych pacjentów lub pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie rozpoczyna się od 5 dawek bewacyzumabu.

Chorzy leczeni uprzednio komercyjnie lub w ramach JGP B84, lub chorzy leczeni w programie lekowym wymagający zmiany leku mogą być włączeni do programu, lub może być dokonana zmiana leku przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Siatkówki na wniosek lekarza prowadzącego, po wprowadzeniu niezbędnych danych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) i udokumentowaniu otrzymania co najmniej 5 iniekcji anty-VEGF w poprzednim etapie leczenia. Potwierdzeniem wykonania 5 iniekcji leku anty-VEGF jest zaświadczenie od lekarza prowadzącego wyszczególniające czas wykonania poszczególnych iniekcji w przypadku chorych pierwszorazowych, które wraz z pozostałą dokumentacją medyczną należy złożyć w systemie SMPT do decyzji Zespołu Koordynacyjnego. W przypadku kontynuacji leczenia należy udokumentować ostatnie dwa lata leczenia w postaci zaświadczenia. W przypadku braku stosownych zaświadczeń leczenie należy kontynuować w programie traktując chorego jako pierwszorazowego lub w kontynuacji

leczenia bewacyzumabem. Każdorazowo chorego do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.

Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego muszą być spełnione łącznie i obejmują:

1. obecność rozlanego, klinicznie znamienego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy [postać gąbczasta (rozlana) (DRT), postać torbielowata (CME) lub postać surowicza (SRD)];
2. wiek powyżej 18 roku życia;
3. wynik BCVA w leczonym oku 0,2-0,8 określony według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
4. zgodę chorego na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
5. wartość HbA_{1c} ≤ 9% w przypadku kontynuacji leczenia AFL, RAN lub DEX;
6. leczenie BEW należy rozpocząć bez względu na poziom HbA_{1c}, jeżeli po 5 dawkach BEW wartość HbA_{1c} >9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia wartości HbA_{1c} ≤ 9% kiedy można zmienić lek po decyzji Zespołu Koordynacyjnego w przypadku nieskuteczności leczenia;
7. brak dominującej błony przedsiatkówkowej;
8. brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
9. brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
10. brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
11. brak neowaskularyzacji tęczówki;
12. brak jaskry neowaskularnej;
13. uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowego;
14. brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
15. brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty- VEGF takich jak:
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
 - dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki w obszarze poddołkowym,
 - makulopatia niedokrwienna.

Ponadto w części B wskazano, że do programu kwalifikują się chorzy leczeni uprzednio w ramach JGP B84 lub w programie leczenia cukrzycowego obrzęku plamki, którzy zostali

wyłączeni z programu (ponowna kwalifikacja), lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Do programu kwalifikowani są chorzy wyłączeni z niego w oparciu o pkt. 1.4, gdy przyczyna przerwania terapii trwała dłużej niż 4 miesiące w przypadku BEW, AFL, RAN oraz którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie cukrzycowego obrzęku płamki iniekcjami doszkliskowymi BEW, AFL, RAN lub DEX w postaci implantu:

1. w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w JGP B84 lub;
2. u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych;

pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.

Kryteria wyłączenia chorego z udziału w programie lekowym, obejmują:

1. nadwrażliwość na BEW, AFL, RAN lub DEX, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
2. brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez Program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);
3. wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
4. progresję choroby definiowaną, jako:
 - pogorszenie wyniku BCVA do poziomu $<0,2$ określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub;
 - pogorszenie wyniku BCVA o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z wynikiem BCVA uzyskanym w momencie kwalifikacji do programu lub;
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki) lub;
 - rozwój w przebiegu leczenia dezorganizacji wewnętrznych warstw siatkówki w obszarze poddołkowym lub;
 - wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.

Schemat dawkowania poszczególnych leków został szczegółowo określony w programie lekowym [Program lekowy B.70].

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Upośledzenie wzroku związane z nAMD jest poważnym problemem zdrowia publicznego, który będzie stawał się coraz bardziej istotny ze względu na rosnącą chorobowość. Wysiękową postać AMD rozpoznaje się u ok. 14 mln osób na całym świecie i szacuje się, że liczba ta wzrośnie do około 19 mln w 2030 roku [DRG 2019, Łądkowska 2020, Patel 2021]. nAMD pozostaje główną przyczyną utraty wzroku pomimo powszechnego stosowania doszkliskowych terapii anty-VEGF [AAO 2019, Wykoff 2018].

Neowaskularna postać AMD charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, szybko prowadząc do poważnego upośledzenia widzenia, natomiast postępujące nAMD może doprowadzić nawet do trwałej utraty widzenia centralnego [Łądkowska 2020, Adamiec-Mroczek 2014]. Według badań skuteczne leczenie, może wpłynąć na spowolnienie bądź zatrzymanie procesu utraty wzroku [Edbom-Kolarz 2012].

Upośledzenie wzroku u chorych na nAMD ma znacząco negatywny wpływ na ich samodzielność i mobilność, a także na jakość życia i samopoczucie psychiczne. Utrata zdolności prowadzenia pojazdów, a także zmniejszona zdolność do wykonywania innych codziennych czynności przyczynia się znacznie do obniżenia jakości życia oraz zwiększonej potrzeby pomocy opiekuna. Zachorowanie na nAMD nasila poziom lęku, izolacji i depresji, a wiele badań wykazało związek między utratą lub upośledzeniem wzroku, a myślami samobójczymi [CADTH 2019, EUnetHTA PTJA09 2020, Cosh 2019, Park 2020, Smith 2020].

Około 50% chorych na nAMD wymaga pomocy opiekuna przy wykonywaniu codziennych czynności, a >10% chorych potrzebuje pomocy opiekuna w zakresie podstawowej samoopieki, takiej jak kąpiel i karmienie. Opiekunowie pomagający w wykonywanych wcześniej przez chorego czynnościach takich jak obowiązki domowe lub prowadzenie pojazdu mogą doświadczać presji finansowej lub czasowej, w tym braku czasu wolnego dla siebie i rodziny [Gohil 2015, EUnetHTA PTJA09 2020].

W krajach europejskich tylko 10% populacji słyszało o wysiękowej postaci AMD, w związku z czym świadomość dotycząca następstw i istoty choroby jest bardzo niska. Co ważniejsze, niski jest również zakres wiedzy środowiska medycznego o tym, jak AMD wpływa na jakość życia chorych. Leczenie AMD stanowi obecnie duże wyzwanie, ze względu na szeroką skalę problemu a przede wszystkim negatywny wpływ na jakość życia chorych. Choroba ta stanowi

wciąż wyzwanie w praktyce klinicznej lekarza okulisty, a także jest tematem rozważań wszystkich okulistycznych towarzystw naukowych na świecie [Łądkowska 2020].

Celem leczenia wysiękowego AMD jest ograniczenie aktywności choroby poprzez redukcję płynu w siatkówce i modyfikację jej parametrów anatomicznych, mające na celu długoterminową poprawę lub stabilizację ostrości wzroku. Obecnie według zagranicznych i polskich wytycznych dostępne metody leczenia wysiękowej postaci AMD obejmują: terapię anti-VEGF, będącą złotym standardem leczenia, terapię fotodynamiczną z użyciem werteopofiny i fotokoagulacją laserową [SCOP 2022, AAO 2022, PTO 2020].

Zgodnie z wytycznymi towarzystw międzynarodowych oraz wynikami wielkośrodkowych badań, jedynie typ 1 i 2 CNV charakteryzują się dobrą odpowiedzią na preparaty anti-VEGF stosowane w monoterapii, choć u niektórych chorych można obserwować słabą odpowiedź lub jej brak [Wałek 2017]. Pomimo udowodnionej skuteczności, terapia anti-VEGF nadal wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Istnieje duże obciążenie związane z leczeniem ze względu na krótki czas działania terapii. Osiągnięcie najlepszych, długoterminowych wyników wymaga comiesięcznych zastrzyków i obserwacji chorego przez wiele lat leczenia, co stanowi duże obciążenie dla chorych ich opiekunów, a także świadczeniodawców opieki zdrowotnej. Ponadto długotrwałe podawanie do ciała szklistego iniekcji anti-VEGF może wiązać się z ryzykiem rozwoju powikłań [Patel 2021, AAO 2019, Wykoff 2018, Maguire 2016, Peden 2015, Gohil 2015, Prenner 2015, Varano 2015]. W badaniu CATT u 25% chorych w czasie 2 lat doszło do rozwoju zwłóknienia pomimo stosowania zintensyfikowanej terapii anti-VEGF. Ponadto, u chorych z nAMD występowało zwiększone ryzyko wystąpienia bliznowacenia siatkówki i zaniku geograficznego po 2 do 5 lat od rozpoczęcia leczenia. Inne opisane powikłania to krwotok do ciała szklistego i podspojówkowy, gromadzenie się płynu pod plamką, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie wnętrza gałki ocznej i zapalenie oka [Patel 2021].

Chorzy potrzebują metody leczenia o długotrwałej skuteczności i mniejszej częstotliwości iniekcji, bez uszczerbku na skuteczności i bezpieczeństwie. Podobnie lekarze postrzegają poprawę trwałości leczenia jako jedną z największych niezaspokojonych potrzeb w leczeniu chorób siatkówki [CADTH 2019, EUnetHTA PTJA09 2020, Kunzmann 2018, Sivaprasad 2016].

Istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba opracowania terapii, które będą wykazywać dłuższe i trwalsze działanie. Obecnie w ramach terapii pierwszego rzutu w leczeniu wysiękowej postaci AMD stosuje się wyłącznie leczenie anti-VEGF, które ukierunkowane jest na czynnik wzrostu

śródbłonna naczyniowego. Tym samym powstaje niezaspokojona potrzeba medyczna wśród chorych reagujących częściowo na leczenie anti-VEGF. Farycymab stanowi odpowiedź na tę potrzebę poprzez wykorzystanie dodatkowo alternatywnego szlaku Ang-2/Tie-2. Lek ten, jest pierwszym bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym przeznaczonym do stosowania wewnątrzgałkowego. Dzięki zahamowaniu dwóch odrębnych szlaków farycymab niezależnie wiąże i neutralizuje zarówno VEGF-A, jak i angiopoetynę-2 (Ang-2), które synergistycznie wzmacniają stabilność naczyń [Patel 2021].

Podsumowując, pomimo skuteczności doszkliskowej terapii anti-VEGF, nadal istnieje znaczna potrzeba zapewnienia długotrwałej skuteczności leczenia przy mniejszej częstotliwości iniekcji [Rostron 2012, Wykoff 2018]. Ze względu na fakt, iż nAMD jest chorobą wieloczynnikową, nowe mechanizmy działania ukierunkowane również na inne niż same szlaki VEGF, zapewniają potencjalnie trwalszą długoterminową skuteczność leczenia. Stanowi to uzasadnienie dla opracowania nowych metod leczenia, takich jak farycymab, które mogą ułatwić zmniejszenie obciążenia leczeniem i zapewnić trwałą poprawę kliniczną, utrzymującą się przez dłuższy czas.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Pogorszenie wzroku spowodowane DME może w konsekwencji prowadzić do jego całkowitej utraty. DME jest najczęstszym powodem pogorszenia widzenia centralnego i stanowi drugą pod względem częstości (po AMD) przyczynę trwałego upośledzenia wzroku [IOZ 2016]. Stanowi to poważny problem dla zdrowia publicznego, ze źle rokującymi prognozami, z uwagi na rosnącą częstość występowania cukrzycy. Wzrost zachorowalności na cukrzycę na całym świecie, niesie za sobą ryzyko globalnego wzrostu obciążenia DME. Uznano, iż ogólnosiwiatowy wzrost liczby przypadków cukrzycowego obrzęku plamki, ze względu na wspólny wpływ na chorych, opiekunów, członków rodzin i pracowników ochrony zdrowia, w istotny sposób wpływa na sektor zdrowia publicznego, aspekty społeczno-ekonomiczne i jakość życia. Szacuje się, że w 2019 r. na całym świecie było 29 milionów przypadków DME, a w 2030 r. liczba ta wzrośnie do 42 milionów, co będzie stanowiło 45% wzrost liczby chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (w Polsce w 2030r. liczba chorych wzrośnie do ponad 200 tys.). W wielu klinikach okulistycznych, szczególnie w finansowanych ze środków publicznych, brakuje personelu medycznego zajmującego się chorymi ze schorzeniami siatkówki. Częste wizyty i związane z nimi braki funduszy i/lub personelu ochrony zdrowia determinują powstawanie niezaspokojonych potrzeb wśród chorych z chorobami siatkówki [DRG 2019, Demir 2018, Michelotti 2014, Sivaprasad 2016, WHO 2020, Wittenborn 2013, IOZ 2016].

Utrata wzroku spowodowana cukrzycowym obrzękiem plamki, negatywnie wpływa na jakość życia, niezależność, samodzielność i produktywność chorego, szczególnie, iż populacja chorych na DME obejmuje głównie osoby w wieku produkcyjnym. Konsekwencją powyższych ograniczeń nierzadko staje się zwiększona izolacja społeczna, w połączeniu z pogorszonym zdrowiem psychicznym. Ponadto ograniczone widzenie lub całkowity jego brak utrudnia choremu monitorowanie i kontrolowanie cukrzycy, zwłaszcza, że opieka diabetologiczna opiera się w dużej mierze na samokontroli chorego [Hariprasad 2008, Mazhar 2011, Willis 2017, AFB 2018].

Doszklistkowa terapia anti-VEGF stosowana w przebiegu DME u wielu chorych przynosi korzyści zdrowotne, jednakże istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzania do praktyki klinicznej nowych opcji leczenia. Mogłyby one poprawić kontrolę choroby, zmniejszając tym samym potrzebę częstszych iniekcji w celu utrzymania ostrości wzroku na niezmiennym poziomie. Ze względu na częste iniekcje, aktualnie stosowane opcje terapeutyczne mogą być uciążliwe dla chorych, opiekunów, lekarzy oraz systemów opieki zdrowotnej, co koreluje z gorszym przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia, a z czasem, z niemożnością utrzymania dotychczasowej ostrości wzroku. Ponadto częste iniekcje doszklistkowe mogą powodować strach, stres i niepokój u osoby obciążonej chorobami siatkówki. Chorzy z chorobami siatkówki cenią sobie innowacyjne terapie, zmniejszające częstość iniekcji i powiązaną z tym mniejszą liczbę wizyt w czasie leczenia. W ankiecie przeprowadzonej w Europie, wśród chorych na DME i RVO w celu określenia najbardziej pożądaných ulepszeń w schemacie leczenia iniekcyjnego, najbardziej pożądanym zjawiskiem była mniejsza liczba wizyt, przy zachowanej skuteczności leczenia (42% odpowiedzi), a następnie mniejsza liczba wizyt w czasie leczenia (22% odpowiedzi). Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba opracowania strategii leczenia, które utrzymają kliniczne korzyści doszklistkowej terapii anti-VEGF, przy jednoczesnym zmniejszeniu ogólnego obciążenia terapii i związanej z nią częstością wizyt [AAO 2022, Boyer 2013, Ciulla 2021, Cohen 2016, Romero-Aroca 2016, Sivaprasad 2016].

W związku z niezaspokojoną potrzebą innowacyjnych opcji terapeutycznych, uzasadnione jest opracowanie nowych leków o unikalnych mechanizmach działania. Terapię taką może stanowić farycymab, z uwagi na wydłużone odstępy między iniekcjami, z jednoczesnym brakiem pogorszenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Farycymab jest pierwszym i jedynym bispecyficznym przeciwciałem zaprojektowanym do podania doszklistkowego, który jest skierowany na dwa różne szlaki chorobowe, poprzez neutralizację zarówno Ang-2, jak i VEGF-A. Poprzez podwójne hamowanie Ang-2 i VEGF-A lek ten, zmniejsza

przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń. Oczekuje się, że lepsza stabilność naczyniowa oferowana przez podwójny mechanizm działania farycymabu zapewni kompleksową kontrolę choroby, która umożliwi lekarzom wydłużenie odstępów między zabiegami bez pogarszania skuteczności leczenia. Jednocześnie wiąże się to z mniej uciążliwymi schematami leczenia i harmonogramami monitorowania chorego [Regula 2016, Akwii 2019, Saharinen 2017].

4. Interwencja – farycymab

W dniu 21 lipca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię, rekomendując przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vabysmo®, przeznaczonego do leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) i cukrzycowego obrzęku plamki (DME). Z kolei, 15 września 2022 r. Komisja Europejska przyznała na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi Vabysmo® (farycymab).

Podmiotem odpowiedzialnym dla produktu leczniczego Vabysmo® jest firma Roche Registration GmbH.

Produkt leczniczy Vabysmo® będzie dostępny w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Vabysmo® (farycymab) jest pierwszym i jedynym bispecyficznym przeciwciałem przeznaczonym do wstrzykiwania do ciała szklanego [ChPL Vabysmo].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Vabysmo®

Kod ATC¹²	Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki antyneowaskularyzacyjne Kod ATC: S01LA09
Działanie leku	<p>Farycymab jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), które działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A).</p> <p>Ang-2 powoduje niestabilność naczyń poprzez sprzyjanie destabilizacji śródbłonna, utracie pericytów i patologicznej angiogenezie, nasilając w ten sposób wyciek przez nieszczelne naczynia i stan zapalny. Ang-2 uwrażliwia także naczynia krwionośne na działanie VEGF-A, powodując dalszą destabilizację naczyń. Ang-2 i VEGF-A synergicznie zwiększają przepuszczalność naczyń i stymulują neowaskularyzację.</p> <p>Produkt leczniczy Vabysmo® (farycymab), pierwsze i jedyne bispecyficzne przeciwciało przeznaczone do wstrzykiwania do ciała szklanego, jest humanizowanym przeciwciałem immunoglobuliny G1, które działa poprzez hamowanie i neutralizację zarówno Ang-2, jak i VEGF-A. Ang-2 i VEGF-A – dwóch kluczowych mediatorów w patogenezie chorób siatkówki, takich jak nAMD. Poprzez podwójne hamowanie Ang-2 i VEGF-A farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i</p>

¹² klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>przywraca stabilność naczyń. Lepsza stabilność naczyń zapewniana przez unikalny podwójny mechanizm działania farycymabu zapewnia kompleksową kontrolę choroby, umożliwiając lekarzom wydłużenie odstępów między zabiegami (co 16 tygodni), przy jednoczesnym polepszeniu wzroku i profilu bezpieczeństwa porównywalnym do afliberceptu (co 8 tygodni).</p> <p>Dzięki podwójnemu zahamowaniu Ang-2 i VEGF-A farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Vabysmo® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD); • zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><u>Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD)</u></p> <p>Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu) podawana we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby w oparciu o parametry anatomiczne i (lub) wyniki leczenia dotyczące wzroku po 20 i (lub) 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, tak by umożliwić dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące). Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia przypadku odstępów między wstrzyknięciami wynoszących 8 tygodni lub mniej. Wizyty w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od stanu chorego i według uznania lekarza, nie ma jednak wymogu przeprowadzania comiesięcznych wizyt w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy wstrzyknięciami leku.</p> <p><u>Zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)</u></p> <p>Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu) podawana we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „<i>treat-and-extend</i>”. W zależności od oceny parametrów anatomicznych i (lub) wyników leczenia dotyczących wzroku dokonanej przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużać do 16 tygodni (4 miesięcy), zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie. Jeśli parametry anatomiczne i (lub) wyniki leczenia dotyczące wzroku ulegną zmianie, należy odpowiednio dostosować odstęp w leczeniu, a w przypadku pogorszenia parametrów anatomicznych i (lub) wyników leczenia dotyczących wzroku należy skrócić odstępy pomiędzy podaniem leku. Nie badano odstępów pomiędzy wstrzyknięciami krótszych niż 4 tygodnie. Wizyty w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od stanu chorego i według uznania lekarza, nie ma jednak wymogu przeprowadzania comiesięcznych wizyt w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy wstrzyknięciami leku.</p> <p><u>Opóźnienie lub pominięcie dawki</u></p> <p>Jeśli dojdzie do opóźnienia lub pominięcia dawki, chory powinien zgłosić się na kolejną dostępną wizytę w celu oceny jego stanu przez lekarza, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego zgodnie z oceną lekarza.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Jeśli wyniki leczenia dotyczące wzroku i (lub) parametrów anatomicznych będą wskazywały, że chory nie odnosi korzyści z dalszego leczenia, leczenie należy zakończyć.</p>

	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie wyłącznie do ciała szklistego.</p> <p>Należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy Vabysmo® przed podaniem, czy nie zawiera wytrąconego osadu lub przebarwień, a jeśli są one obecne, nie należy używać fiołki.</p> <p>Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie chirurgicznej dezynfekcji rąk, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z chorym, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Vabysmo® należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej.</p> <p>Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5 – 4,0 mm za rąbką rogówki, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy powoli wstrzyknąć produkt leczniczy Vabysmo® w objętości 0,05 ml; kolejne wstrzyknięcia należy podawać w inne miejsca twardówki.</p> <p>Po wykonaniu wstrzyknięcia wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego Vabysmo® lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p> <p>Bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy monitorować stan chorego pod kątem zwiększenia ciśnienia śródgałkowego. Właściwe monitorowanie może obejmować sprawdzenie ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub wykonanie tonometrii. W razie konieczności należy zapewnić dostęp do sprzętu umożliwiającego wykonanie w sposób jałowy paracentezy.</p> <p><u>Jedoczesne stosowanie innych produktów leczniczych anty-VEGF:</u></p> <p>Nie należy podawać farycymabu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym po podaniu do oka).</p> <p><u>Wstrzymanie leczenia</u></p> <p>Leczenie należy wstrzymać u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki, otworami w płamce 3. lub 4. stopnia, przerwaniem ciągłości siatkówki; leczenia nie należy wznawiać do czasu wykonania odpowiedniej korekty tych zmian. • z pogorszeniem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) związanym z leczeniem o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty. • z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 30 mmHg. • z krwotokiem podsiatkówkowym obejmującym centrum dołka siatkówki lub jeżeli wielkość krwotoku obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany. <p>po zabiegach chirurgicznych wewnątrz gałki ocznej w ciągu minionych 28 dni lub z zaplanowanymi zabiegami tego typu w ciągu następnych 28 dni; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Refundacja w ramach <i>Programu Lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10:H35.3, H36.0)”</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Vabysmo® musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego. Każda fiołka powinna być stosowana wyłącznie do leczenia jednego oka.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy zachować szczególne środki ostrożności u chorych z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego Vabysmo®, jeśli IOP wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy monitorować</p>

	<p>zarówno IOP, jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego oraz zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia farycymabem u chorych z DME z wysokim ciśnieniem krwi ($\geq 140/90$ mmHg) i chorobą naczyń oraz u chorych z nAMD w wieku ≥ 85 lat.</p> <p>Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu chorych z nAMD w wieku ≥ 85 lat oraz chorych z DME i cukrzycą typu I, chorych z HbA_{1c} powyżej 10%, chorych z dużym ryzykiem wystąpienia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (DR), z wysokim ciśnieniem krwi ($\geq 140/90$ mmHg) i chorobą naczyniową, w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż co 8 tygodni (Q8W) lub u chorych na nAMD i DME z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami wynoszących 8 tygodni lub mniej i może to być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących oka i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych. Brak także doświadczenia ze stosowaniem farycymabu u chorych z cukrzycą i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Lekarz powinien wziąć pod uwagę brak tych informacji lecząc wyżej wymienionych chorych.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia farycymabu do ciała szklistego.</p> <p>Farycymabu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>Produkt leczniczy Vabysmo® nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.</p> <p>Produkt leczniczy Vabysmo® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przejściowe zaburzenia widzenia mogą wystąpić po wstrzyknięciu do ciała szklistego i związanym z nim badaniu oka. Chorzy nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania wystarczającej zdolności widzenia.</p> <p>Bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszane działania niepożądane obejmują zaćmę (H28), natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszane działania niepożądane obejmują krwotok spojówkowy (H11.3), męty w ciele szklistym (H43.39), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (H40.059), ból oka (H57.1), przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (H35.7) oraz nasilone łzawienie (H04.2).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Rozpoczynając leczenie farycymabem należy zachować ostrożność u chorych, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.</p> <p>Chory nie powinien otrzymać produktu leczniczego Vabysmo®:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli chory ma uczulenie na farycymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku; • jeśli u chorego występuje czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia w oku lub wokół oka; • jeśli u chorego występuje ból lub zaczerwienienie oka (zapalenie oka); <p>Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do chorego, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Chory nie powinien otrzymać produktu leczniczego Vabysmo®.</p> <p>Wizyty w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od stanu chorego i według uznania lekarza, nie ma jednak wymogu przeprowadzania comiesięcznych wizyt w celu monitorowania stanu chorego pomiędzy wstrzyknięciami leku.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Vabysmo® nie jest obecnie finansowany w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Vabysmo®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania farycymabu

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Dokonano również wyszukiwania rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹³ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 4 rekomendacje, w tym 2 dotyczące stosowania farycymabu w populacji dorosłych chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz 2 dotyczące stosowania farycymabu w populacji dorosłych chorych na cukrzycowy obrzęk plamki wydane przez NICE oraz przez PBAC.

Na stronach kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznych (CADTH) oraz Szkockiego Konsorcjum ds. Leków (SMC) widnieje informacja, że rekomendacja finansowa dla produktu leczniczego Vabysmo® we wskazaniach nAMD i DME jest w przygotowaniu. Walijska agencja oceny technologii medycznych (AWMSG) na swojej stronie odwołuje się natomiast do rekomendacji wydanej przez NICE.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

¹³ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Tabela 7
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem				
Vabysmo® (farycymab)	PBAC 2022	Pozytywna	Chorzy na nAMD	<p>PBAC rekomenduje finansowanie FAR w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Swoją decyzję uzasadnia m.in. akceptowalną efektywnością i kosztami leczenia w porównaniu z innymi lekami anty-VEGF (takimi jak AFL i RAN) stosowanymi we wskazaniu nAMD.</p> <p>W dokumencie PBAC zwrócono uwagę, że na podstawie badań <i>TENAYA</i> i <i>LUCERNE</i> nie było istotnie statystycznej różnicy między skutecznością FAR i AFL (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych).</p> <p>Zwrócono również uwagę, że w badaniach <i>TENAYA</i> oraz <i>LUCERNE</i> terapia FAR wiązała się z mniejszą liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z AFL, natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy oba ramionami. Dodatkowo PBAC uznał, że zdarzenia niepożądane w praktyce klinicznej będą prawdopodobnie zależne od częstości podawania leku. Ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania FAR uznano jako niskie i zgodne z profilem bezpieczeństwa dla innych inhibitorów VEGF (nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa i oceniono częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych i ciężkich ocznych zdarzeń niepożądanych jako niskie i porównywalne pomiędzy ramionami leczenia).</p> <p>W rekomendacji omówiono również wpływ finansowy FAR na rynek w porównaniu z innymi anty-VEGF i oceniono go jako podobny do AFL i RAN.</p>
	NICE 2022	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na nAMD	<p>Zgodnie z dokumentem wydanym przez NICE FAR jest zalecany jako opcja leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik BCVA zawiera się w zakresie pomiędzy 6/12 a 6/96; • nie stwierdzono trwałych uszkodzeń strukturalnych dołka środkowego siatkówki; • obszar zmian zwyrodnieniowych wynosi ≤ 12 obszaru tarczy w największym wymiarze liniowym; • stwierdzono oznaki niedawnej progresji choroby (np. rozrost naczyń krwionośnych wykazany przez angiografię fluoresceinową lub wystąpienie zmian w ostrości wzroku);

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> podmiot odpowiedzialny dostarczy FAR po obniżonej cenie, zgodnie z zawartym porozumieniem. <p>W dokumencie wydanym przez NICE zwrócono uwagę, że w przypadku gdy chory i lekarz prowadzący stwierdzą, że FAR stanowi jedną z możliwych i odpowiednich terapii – obok AFL i RAN – należy wybrać najtańszą opcję terapeutyczną. Zaleca się ponadto by uwzględnić koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę i porozumienie cenowe.</p> <p>W dokumencie podkreślono, że leczenie FAR należy kontynuować tylko, w przypadku gdy stwierdzono utrzymywanie się odpowiedniej odpowiedzi na leczenie. Kryteria przerwania terapii powinny obejmować trwałe pogorszenie ostrości wzroku i zmiany anatomiczne siatkówki.</p> <p>Agencja NICE podkreśliła, że dowody z badań klinicznych pokazują, że FAR jest tak samo skuteczny jak AFL. Ponadto zwrócono uwagę, że pośrednie porównanie FAR z RAN również wskazuje na porównywalną skuteczność kliniczną.</p> <p>W rekomendacji omówiono także porównanie kosztów, które wskazuje, że ogólne korzyści zdrowotne i koszty terapii FAR są podobne do AFL i RAN. W związku z tym NICE zaleca FAR w leczeniu nAMD, jeśli jest stosowany w tej samej populacji, co AFL i RAN.</p>
Cukrzycowy obrzęk plamki				
Vabysmo® (farycymab)	PBAC 2022a	Pozytywna	Chorzy z zaburzeniami widzenia z powodu DME	<p>PBAC rekomenduje finansowanie FAR w leczeniu chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki. Swoją decyzję uzasadnia m.in. akceptowalną efektywnością i kosztami leczenia w porównaniu z innymi lekami anty-VEGF (takimi jak AFL i RAN) stosowanymi we wskazaniu DME.</p> <p>W dokumencie PBAC zwrócono uwagę, że na podstawie badań <i>YOSEMITE</i> i <i>RHINE</i> [Wykoff 2022] nie było istotnie statystycznie różnicy między skutecznością FAR i AFL (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych).</p> <p>Zwrócono również uwagę, że w badaniach <i>YOSEMITE</i> oraz <i>RHINE</i> terapia FAR wiązała się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych, lecz miały one niewielkie nasilenie. Ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania FAR uznano jako niskie i zgodne z profilem bezpieczeństwa dla innych inhibitorów VEGF. Dodatkowo PBAC uznał, że zdarzenia niepożądane w praktyce klinicznej będą prawdopodobnie zależne od częstości podawania leku.</p> <p>W rekomendacji omówiono również wpływ finansowy FAR na rynek w porównaniu z innymi anty-VEGF i oceniono go jako podobny do AFL i RAN.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NICE 2022a	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na DME	<p>Zgodnie z dokumentem wydanym przez NICE FAR jest zalecany jako opcja leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na początku leczenia centralna grubość siatkówki oka wynosi 400 mikrometrów lub więcej; • podmiot odpowiedzialny dostarczy FAR zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>W dokumencie wydanym przez NICE zwrócono uwagę, że w przypadku gdy chory i lekarz prowadzący stwierdzą, że FAR stanowi jedną z możliwych i odpowiednich terapii – obok AFL i RAN – należy wybrać najtańszą opcję terapeutyczną. Zaleca się ponadto by uwzględnić koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.</p> <p>Agencja NICE podkreśliła, że dowody z badań klinicznych pokazują, że FAR jest tak samo skuteczny jak AFL. Ponadto zwrócono uwagę, że pośrednie porównanie FAR z RAN również wskazuje na podobną skuteczność kliniczną.</p> <p>W rekomendacji omówiono także porównanie kosztów, które wskazuje, że ogólne korzyści zdrowotne i koszty terapii FAR są podobne do AFL i RAN. W związku z tym NICE zaleca FAR w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki, jeśli jest stosowany w tej samej populacji, co AFL i RAN.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jako leczenie I linii zalecają doszkliskowe iniekcje anty-VEGF, które obecnie stanowią złoty standard leczenia nAMD. Wszystkie wytyczne jako opcję terapeutyczną zalecają wybór jednego z poniższych leków anty-VEGF:

- **aflibercept;**
- **ranibizumab;**
- **brolicyzumab;**
- **bewacyzumab.**

Pozostałe opcje terapeutyczne wskazane przez wytyczne obejmują terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny, oraz fotokoagulację laserową. Z kolei radioterapia, fotobiomodulacja, laseroterapia i zabiegi chirurgiczne nie są obecnie zalecane i stosowane w codziennej praktyce klinicznej w leczeniu nAMD.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki jako leczenie I linii zalecają doszklistkowe iniekcje anty-VEGF, które obecnie stanowią złoty standard leczenia DME. Wszystkie wytyczne jako opcję terapeutyczną zalecają wybór jednego z poniższych leków anty-VEGF:

- **aflibercept;**
- **ranibizumab;**
- **bewacyzumab.**

Pozostałe opcje terapeutyczne wskazane przez wytyczne obejmują zabiegi chirurgiczne za pomocą laseroterapii, doszklistkowe podanie steroidów (DEX, acetonid triamcynolonu, octan/acetonid fluocynolonu) oraz witrektomię. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie steroidów zaleca się jedynie w przypadku niepowodzenia 1 linii leczenia (po anty-VEGF) lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia anty-VEGF. Z kolei laseroterapia nie prowadzi do polepszenia ostrości wzroku, a jedynie zapobiega dalszemu pogorszeniu, natomiast witrektomię stosuje się jedynie w uzasadnionych przypadkach.

nAMD i DME

Wszystkie wytyczne podkreślają, że obecnie iniekcje anty-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi wymienionymi metodami. W najnowszych wytycznych AAO 2022 i AAO 2022a w leczeniu nAMD i DME wskazany został również farycymab, który działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2, jak i czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A.

Analizę sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8
Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Aflibercept (Eylea®)</p>	<p>Produkt Eylea® jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD); • zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO); • zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME); • zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności). 	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.70: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A – leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD); • część B – leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Ranibizumab (np. Lucentis®)</p>	<p>Produkt leczniczy Lucentis® jest wskazany do stosowania u dorosłych w m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD); • leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME); • leczeniu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (PDR); • leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO); • leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV). 	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.70: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A – leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD); • część B – leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Brolucyzumab (Beovu®)</p>	<p>Produkt leczniczy Beovu® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD); • zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). 	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.70: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A – leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Bewacyzumab (np. Avastin®)</p>	<p>Produkt Avastin® jest wskazany m.in. w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorosłych chorych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie; pierwszego rzutu u dorosłych chorych z rozsiałym rakiem piersi, w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel; pierwszego rzutu u dorosłych chorych z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni, w skojarzeniu z kapecytabiną; pierwszego rzutu u dorosłych chorych z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. 	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.70: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> część B – leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). <p>Bewacyzumab nie jest refundowany w leczeniu nAMD.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p> <p>Finansowanie w ramach chemioterapii: Załącznik C.82.a., Załącznik C.82.b., Załącznik C.82.c., Załącznik C.82.d.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Pegaptanib sodowy (Macugen®)</p>	<p>Produkt leczniczy Macugen® jest wskazany w leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD) u dorosłych chorych.</p>	<p>Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu¹⁴</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Deksametazon – implant do ciała szklistego (Ozurdex®)</p>	<p>Ozurdex® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), z pseudofakcją 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. 	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.70: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> część B – leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Fluocynolon (np. Iluvien®)</p>	<p>Iluvien® jest wskazany w:</p>	<p>Może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów – grupy JGP:</p>

¹⁴ Produkt leczniczy Macugen® zawierający substancję czynną pegaptanib nie posiada obecnie ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium UE. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało cofnięte na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> leczeniu zaburzeń widzenia związanych z przewlekłym cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), uznanym za niewystarczająco reagujący na dostępne terapie; zapobieganiu nawrotom choroby w przebiegu nawracającego niezakaźnego zapalenia obejmującego tylny odcinek błony naczyniowej oka. 	<ul style="list-style-type: none"> B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.; B84 Małe zabiegi witreoretinalne. <p>Kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów.</p>
<p>Acetonid triamcynolonu (np. Kenalog®)</p>	<p>Produkt leczniczy Kenalog® jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> dostawowo, w łagodzenia bólu stawów, obrzęków i sztywności związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów, z czynnikiem zapalnym, a także we wskazaniu zapalenie kaletki, zapalenie nadkłykcia i zapalenie pochewki ścięgna; domięśniowo, tam, gdzie wymagane jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami: <ul style="list-style-type: none"> stany alergiczne: astma oskrzelowa; zaburzenia endokrynologiczne, m.in. pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy; zaburzenia kolagenowe, m.in. podczas zaostrzenia leczenia podtrzymującego wybranych przypadków tocznia rumieniowatego układowego lub ostrego reumatycznego zapalenia serca; choroby dermatologiczne m.in. pęcherzyca, ciężkie zapalenie skóry i zespół Stevensa Johnsona; zaburzenia reumatyczne, żołądkowo-jelitowe lub oddechowe – jako terapia wspomagająca, krótkotrwała; zaburzenia hematologiczne, m.in. nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; choroby nowotworowe m.in. paliatywne leczenie białaczki i chłoniaków; choroby nerek, takie jak ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy minimalnej zmiany lub toczniowe zapalenie nerek. 	<p>Acetonid triamcynolonu może być podawany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów – grupy JGP:</p> <ul style="list-style-type: none"> B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.; B84 Małe zabiegi witreoretinalne. <p>Kody ICD-9: 14.769 Iniekcja doszkliskowa innego leku oraz 14.763 Iniekcja doszkliskowa sterydów.</p> <p>Acetonid triamcynolonu w postaci roztworu do iniekcji nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce, w związku z czym może być sprowadzony w ramach importu docelowego.</p> <p>Acetonid triamcynolonu stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym (<i>off-label</i>).</p>
<p>Werteporfina (Visudyne®) + terapia fotodynamiczna</p>	<p>Produkt leczniczy Visudyne® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorosłych chorych z wysiękowym (mokrym) zwyrodnieniem płamki związanym z wiekiem z dominującą klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej lub 	<p>Finansowanie w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> JGP B01 – leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej;

Terapia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> dorosłych chorych z poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkową występującą w przebiegu patologicznej krótkowzroczności. 	<ul style="list-style-type: none"> JGP B03 – leczenie werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Kod ICD-9: 14.29: zniszczenie zmiany naczyniówki/siatkówki – inne.
Fotokoagulacja laserowa	Nie dotyczy.	Finansowanie w ramach JGP B94 – inne procedury w zakresie oka; kod ICD-9: 14.24: fotokoagulacja (laser) zmiany naczyniówki/siatkówki
Witrektomia	Nie dotyczy.	Finansowanie w ramach JGP B17 – zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ, ChPL Eylea®*, *ChPL Avastin®*, *ChPL Beovu®*, *ChPL Macugen®*, *ChPL Lucentis®*, *ChPL Ozurdex®*, *ChPL Iluvien®*, *ChPL Kenalog®*, *ChPL Visudyne®* oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ [Zarządzenie leczenie szpitalne]

W tabeli powyżej opisano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ*.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu nAMD obejmują:

- leki finansowane w ramach *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0), część A*. Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD) – aflibercept, ranibizumab, brolucyzumab;
- leczenie werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej;
- fotokoagulację laserową;

Bewacyzumab nie jest obecnie objęty finansowaniem we wskazaniu nAMD. Z kolei pegaptanib nie jest dopuszczony od obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Pozostałe opcje terapeutyczne wskazane przez wytyczne obejmują terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny, którą zaleca się w przypadku gdy niemożliwe jest wykonanie iniekcji doszklistkowej oraz fotokoagulację laserową, której stosowanie nie jest jednak uzasadnione ze względu na znacznie niższą skuteczność w porównaniu do leczenia terapią z wykorzystaniem anti-VEGF. W związku z powyższym terapie te stanowią kolejną po anti-VEGF linię terapii i tym samym nie stanowią komparatora dla farycymabu.

Na podstawie przedstawionych informacji stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest niewielka. W przypadku chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w pierwszej linii terapii zaleca się zastosowanie leków anti-VEGF do ciała szklistego. Są to obecnie podstawowe leki podawane w przypadku nAMD, wykazujące najwyższą skuteczność.

W związku z powyższym, **komparatorami dla farycymabu w zdefiniowanej populacji docelowej, tj. u chorych na nAMD, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki anti-VEGF finansowane w ramach Programu lekowego B.70:**

- **ranibizumab;**
 - **aflibercept;**
 - **brolucyzumab.**
-

Cukrzycowy obrzęk plamki

Opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych we wskazaniu DME obejmują:

- leki finansowane w ramach *Programu lekowego B.70*: „*Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)*”, część B. Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) – aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab i deksametazon;
- kortykosteroidy podawane doszklistkowo (acetonid triamcynolonu, fluocynolon) finansowane w ramach procedury 14.769: Iniekcja doszklistkowa innego leku oraz 14.763: Iniekcja doszklistkowa sterydów.
- zabiegi takie jak laseroterapia i witrektomia.

W ramach programu lekowego finansowane są obecnie 4 leki – AFL, RAN, BEW i DEX. Przy wyborze potencjalnego komparatora należy jednak zwrócić szczególną uwagę na zapisy zawarte w części B. Zgodnie z tymi zapisami wszyscy chorzy włączeni do programu lekowego, zarówno pierwszorazowi jak i leczeni wcześniej nieskutecznie, terapię rozpoczynają od otrzymania 5 dawek BEW. Co więcej kryteria kwalifikacji wyraźnie wskazują, że jeżeli po 5 dawkach BEW wartość $HbA_{1c} > 9\%$ leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia wartości $HbA_{1c} \leq 9\%$ kiedy to można zmienić lek. W praktyce oznacza to, że schemat leczenia chorych na DME w ramach programu obejmuje wstępne leczenie BEW, po którym następuje zmiana leczenia na AFL, RAN lub DEX. Należy zaznaczyć, że farycymab będzie stosowany w programie lekowym wg tych samych kryteriów tj. jeżeli po 5 dawkach BEW HbA_{1c} osiągnie wartość $\leq 9\%$ możliwe będzie zmiana z BEW na FAR. W związku z powyższym BEW nie stanowi komparatora dla FAR w populacji chorych na DME.

Z kolei w przypadku implantu zawierającego deksametazon, program lekowy nie pozycjonuje go w schemacie leczenia ze względu na populację – DEX mógłby zostać zastosowany po 5 dawkach BEW jak i po otrzymaniu schematu BEW→AFL/RAN/FAR. Jednakże zapisy w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex®* wyraźnie wskazują miejsce implantu z DEX w schemacie leczenia chorych na DME. Zgodnie z zapisami ChPL implant z DEX jest wskazany do stosowania w populacji chorych na DME z pseudofakią lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Oznacza to, że u chorych z niedostateczną odpowiedzią DEX stosowany będzie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami VEGF, w tym FAR, natomiast u chorych, którzy nie mogą poddać się leczeniu innemu niż leczenie kortykosteroidami, nie

można zastosować FAR. Powyższe uzasadnienie znajduje potwierdzenie w wytycznych klinicznych, które również wskazują, że leczenie implantem DEX zaleca się w przypadku niepowodzenia leczenia anty-VEGF lub w przypadku gdy nie można takiego leczenia zastosować. W związku z powyższym implant z deksametazonem nie stanowi komparatora dla farycymabu, gdyż stosowany jest w innej linii leczenia lub w populacji, która nie może otrzymać leczenia anty-VEGF. Warto również zwrócić uwagę, że AFL, RAN i DEX w leczeniu DME były refundowane w Polsce od lipca 2021 roku w ramach programu lekowego „*Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)*”

Kortykosteroidy podawane w iniekcji doszkistkowej takie jak triamcynolon i fluocynolon również nie stanowią komparatora dla farycymabu. Podobnie jak implant z DEX terapie te zaleca się u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia anty-VEGF oraz w przypadku niepowodzenia leczenia anty-VEGF. Z kolei zabiegi obejmujące laseroterapię i witrektomię stosuje się jedynie w uzasadnionych przypadkach m.in. przy krwotokach do ciała szklistego, które nie wchłaniają się pomimo zastosowania innych metod leczenia lub w celu usunięcia produktów końcowych zaawansowanej glikacji, zazwyczaj w kolejnych liniach terapii (np. w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie anty-VEGF).

Należy zwrócić uwagę, że w styczniu 2023 roku ocenie Agencji podlegał wniosek refundacyjny dotyczący produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab) w leczeniu chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) ramach programu lekowego „*Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)*”. Produkt leczniczy Beovu® (brolicizumab) otrzymał negatywną rekomendację we wskazaniu DME [RP Beovu 2023]. Co więcej, BRO aktualnie nie jest oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 maja 2023 r., brolicyzumab, nie będzie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu DME. W związku z powyższym brolicyzumab nie stanowi komparatora dla farycymabu we wskazaniu DME.

W związku z powyższym, **potencjalnymi komparatorami dla farycymabu w zdefiniowanej populacji docelowej tj. u chorych na DME, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki anty-VEGF, finansowane w ramach Programu lekowego B.70:**

- ranibizumab;
- aflibercept.

5.1. Inhibitory anty-VEGF – aflibercept, ranibizumab, brolucyzumab

Leki z grupy anty-VEGF stosowane aktualnie w Polsce w ramach *Programu lekowego B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”* są opcją terapeutyczną stanowiącą aktualną praktykę kliniczną. W analizowanym wskazaniu tj.

- u chorych z rozpoznaniem neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem komparatorami dla farycymabu są aflibercept, ranibizumab i brolucyzumab;
- u chorych z rozpoznaniem cukrzycowego obrzęku plamki komparatorami dla farycymabu są aflibercept, ranibizumab.

Produkt leczniczy Eylea® (aflibercept) został dopuszczony do obrotu 22 listopada 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer AG. Produkt leczniczy Eylea® dostępny jest w postaci 40 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Lucentis® (ranibizumab) został dopuszczony do obrotu 22 stycznia 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Lucentis® dostępny jest w postaci 10 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Beovu® (brolucyzumab) został dopuszczony do obrotu 13 lutego 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Beovu® dostępny jest w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ* produkty lecznicze Eylea® i Lucentis® są objęte refundacją w postaci roztworu w fiolce, a produkt leczniczy Beovu® w postaci ampułkostrzykawki.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów dla farycymabu

Komparator	Eylea® (aflibercept)	Lucentis® (ranibizumab)	Beovu®(brolucizumab)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne Kod ATC: S01LA05	Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne Kod ATC: S01LA04	Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne Kod ATC: S01LA06
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	22 listopada 2012 r.; Bayer AG	22 stycznia 2007 r.; Novartis Europharm Limited	13 lutego 2020 r.; Novartis Europharm Limited
Działanie leku	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonna. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonna. PIGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PIGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.	RAN jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). RAN wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF ₁₁₀ , VEGF ₁₁₂ i VEGF ₁₆₅) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonna i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych i retinopatii u przedwcześnie urodzonych dzieci.	BRO jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa. Nasilone przesyłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w gałce ocznej i obrzękiem siatkówki. BRO wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF ₁₁₀ , VEGF ₁₂₁ i VEGF ₁₆₅), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, BRO powstrzymuje proliferację komórek śródbłonna, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Komparator	Eylea® (aflibercept)	Lucentis® (ranibizumab)	Beovu®(brolucizumab)
Zarejestrowane wskazanie	<p>Wskazany jest do stosowania u dorosłych w celu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);</u> • <u>zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME);</u> • zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO); • zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności); 	<p>Wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);</u> • <u>zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME);</u> • <u>retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (PDR);</u> • <u>zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO);</u> • <u>zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV).</u> <p>Wskazany do stosowania u wcześniaków w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>retinopatii wcześniaków (ROP) w strefie I (stadium 1+, 2+, 3 lub 3+), w strefie II (stadium 3+) lub agresywnej tyłnej postaci ROP.</u> 	<p>Wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD);</u> • <u>zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).</u>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklanego. Musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklanego.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><u>Wysiękowa postać AMD:</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu. Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy.</p> <p>Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może</p>	<p>Musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklanego.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><u>Dorośli:</u></p> <p>Zalecana dawka u dorosłych wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklanego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.</p> <p>Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania</p>	<p>Musi zostać podany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklanego.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p><u>Wysiękowa postać AMD:</u></p> <p>Zalecana dawka to 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklanego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na</p>

Komparator	Eylea® (aflibercept)	Lucentis® (ranibizumab)	Beovu®(brolucizumab)
	<p>zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Cukrzycowy obrzęk plamki:</u> Zalecana dawka wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu. Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.</p> <p>Po pierwszych 12 miesiącach leczenia, w oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.</p> <p><u>Obrzęk plamki wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki RVO (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO):</u> Zalecana dawka wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu. Po pierwszej iniekcji, kolejne iniekcje podawane są co miesiąc. Odstęp</p>	<p>maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia.</p> <p>U chorych z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalone przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.</p> <p>Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu chorego, leczenie powinno być przerwane.</p> <p>U chorych leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia.</p> <p>Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u chorych z wysiękowym AMD, a u chorych z DME odstępy te mogą być jednorazowo wydłużane maksymalnie o jeden miesiąc.</p> <p>U chorych z PDR i RVO, odstępy między iniekcjami mogą być również stopniowo wydłużane, jednak istnieje brak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać.</p>	<p>podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że chory nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie leku.</p> <p><u>Cukrzycowy obrzęk plamki:</u> Zalecana dawka to 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że chory nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie leku.</p>

Komparator	Eylea® (aflibercept)	Lucentis® (ranibizumab)	Beovu®(brolucizumab)
	<p>między dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.</p> <p><u>Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności:</u></p> <p>Zalecana dawka obejmuje pojedyncze wstrzyknięcie do ciała szklanego i wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.</p>	<p>Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV powinno być ustalane indywidualnie dla każdego chorego, w zależności od aktywności choroby. Niektórzy chorzy mogą potrzebować tylko jednej iniekcji w czasie pierwszych 12 miesięcy; inni mogą wymagać częstszego leczenia, a nawet comiesięcznych iniekcji. W przypadku CNV wtórnej do patologicznej krótkowzroczności, wielu chorych może wymagać tylko jednego lub dwóch wstrzyknięć w pierwszym roku leczenia.</p> <p><u>Wcześnieiki:</u></p> <p>Zalecana dawka u wcześniaków to 0,2 mg podawane we wstrzyknięciu do ciała szklanego. Dawka ta odpowiada objętości 0,02 ml wstrzykiwanego leku. U wcześniaków leczenie ROP rozpoczyna się od pojedynczego wstrzyknięcia do każdego oka i może ono być podawane tego samego dnia do obu oczu. Łącznie do każdego oka można podać do trzech wstrzyknięć leku w czasie sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w przypadku wystąpienia oznak aktywności choroby. Odstęp między wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić przynajmniej cztery tygodnie.</p>	
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p>Finansowanie w ramach: Program lekowy B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A: „Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)”; • część B: „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)” 	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p>Finansowanie w ramach: Program lekowy B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A: „Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)”; • część B: „Leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)” 	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p>Finansowanie w ramach: Program lekowy B.70: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • część A: „Leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD)”.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Lucentis®, ChPL Eylea®, ChPL Beovu® oraz Obwieszczenia MZ

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na oczne i inne niż oczne zdarzenia niepożądane oraz oczne i inne niż oczne ciężkie zdarzenia niepożądane).

Celem leczenia nAMD jest osiągnięcie długoterminowej poprawy lub stabilizacja ostrości wzroku poprzez ograniczenie aktywności choroby osiągnięta dzięki redukcji płynu w siatkówce oraz modyfikację parametrów anatomicznych siatkówki [PTO 2020]. Z kolei celem leczenia DME jest poprawa widzenia (gdy jest ono obniżone), utrzymanie dotychczasowego widzenia oraz zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu płamki [ESO 2022].

W ramach analizy klinicznej dla farycymabu w obu populacjach docelowych (nAMD i DME) raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie na podstawie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (w tym zmiana BCVA i częstość zmiany w BCVA);
- ocena zmian strukturalnych obejmująca ocenę zmiany grubości siatkówki w polu centralnym;
- ocena funkcjonowania i jakości życia związanych ze wzrokiem;
- częstość dawkowania leku;
- profil bezpieczeństwa (oczne i inne niż oczne ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane, oczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem wewnątrzgałkowym,

sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane określone zgodnie z *Anti Platelet Trialists' Collaboration*).

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej dla farycymabu w populacji chorych na nAMD raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena zmian strukturalnych, w tym ocena zmiany całkowitego obszaru przecieku naczyniowego i neowaskularyzacji plamki;
- ocena aktywności choroby;

Z kolei w populacji chorych na DME raportowane będą ponadto następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena zmian strukturalnych, w tym ocena występowania u chorych cukrzycowego obrzęku plamki oraz obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF);
- wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS);
- czas do nawrotu (reaktywacji) choroby po zakończeniu leczenia.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianych jednostek chorobowych i ich przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jakim są choroby siatkówki u dorosłych. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Vabysmo®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 10.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabysmo® populację docelową dla farycymabu stanowią dorośli chorzy na:</p> <ul style="list-style-type: none"> neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD); zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME). <p>Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla farycymabu (FAR).</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka, chorzy z obrzękiem plamki spowodowanym niedrożnością gałazki żyły środkowej siatkówki lub niedrożnością żyły środkowej siatkówki, dzieci</p>
Interwencja	<p>Vabysmo® (farycymab) w postaci 120 mg/ml roztworu do wstrzykiwań</p> <p><u>nAMD</u></p> <p>Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby. Leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb. U chorych bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U chorych z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące).</p> <p><u>DME</u></p> <p>Lek ten podawany jest we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu). Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia „<i>treat-and-extend</i>”.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory	<p>Inhibitory anty-VEGF finansowane w ramach programu lekowego B.70</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>nAMD</u>: AFL, RAN, BRO; <u>DME</u>: AFL, RAN. 	<p>Niezgodny z założonym.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych zgodne z odpowiednim ChPL i Programem Lekowym B.70.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <p><u>Punkty końcowe istotne kliniczne w obu analizowanych populacjach (nAMD i DME):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA); • grubość siatkówki w polu centralnym (CST); • ocena funkcjonowania i jakości życia; • częstość dawkowania leku; • profil bezpieczeństwa; <p><u>Pozostałe punkty końcowe istotne kliniczne w populacji nAMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena neowaskularyzacji naczyńiówkowej; • ocena aktywności choroby; <p><u>Pozostałe punkty końcowe istotne kliniczne w populacji DME:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena występowania u chorych cukrzycowego obrzęku płamki; • obecność płynu śródsiatkówkowego (IRF) i podsiatkówkowego (SRF); • wynik w skali oceny progresji retinopatii cukrzycowej (DRSS); • czas do nawrotu (reaktywacji) choroby po zakończeniu leczenia oceniany na podstawie wartości: BCVA i CST. 	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁵).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe.</p> <p>Niezgodne z założeniami.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 11.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów AMD wg AREDS	15
Tabela 2. Obrzęk plamki klasyfikowany jako ogniskowy, rozlany, cystoidalny (torbielowaty) oraz mieszany	18
Tabela 3. Międzynarodowa klasyfikacja cukrzycowego obrzęku plamki oraz zalecenia odnośnie kontroli	19
Tabela 4. Badanie podmiotowe i przedmiotowe chorego w celu postawienia rozpoznania DME	26
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nAMD i DME	46
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Vabysmo®	71
Tabela 7 Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	76
Tabela 8 Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	81
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów dla farycymabu	89
Tabela 10. Schemat PICOS	97
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100

9. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAO 2019	American Academy of Ophthalmology, <i>Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®</i> 2019.
Adamiec-Mroczek 2014	Adamiec-Mroczek J., Zając-Pytrus H., Misiuk-Hojło M., <i>Starcze zwyrodnienie plamki – czy możemy zapobiec progresji choroby?</i> , <i>Geriatrics</i> 2014; 8: 35-42.
AFB 2018	American Foundation for the Blind 2018, <i>Diabetes and Vision Loss: A Guide to Caring for Yourself When You Have Vision Loss</i> , https://www.afb.org/blindness-and-low-vision/eye-conditions/diabetes-and-vision-loss-guide-caring-yourself-when-you (data dostępu: 26.08.2022 r.)
Akwii 2019	Akwii R. G., Sajib M. S., Zahra F. T. i in., <i>Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology</i> , <i>Cells</i> 2019, 8: 1-19
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT_Bewacyzu mab 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD10: H36.0)</i> , Raport nr: OT.4221.41.2021
Barham 2017	Barham R., Rami El H., Sun J. K. i in., <i>Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema</i> , <i>Seminars in Ophthalmology</i> 2017; 32(1): 56–66
BIA Vabysmo®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Vabysmo® (farycymab) w leczeniu chorób siatkówki u dorosłych w ramach programu lekowego B.70 (ICD-10: H35.3, H36.0) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2023
Boyer 2013	Boyer D. S., Hopkins J. J., Sorof J. i in., <i>Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema</i> , <i>Ther Adv Endocrinol Metab</i> 2013; 4: 151-169
Browning 2018	Browning D. J., Stewart M. W., Lee C. i in., <i>Diabetic macular edema: Evidencebased management</i> , <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> 2018; 1736-1749
CADTH 2019	CADTH. 2019. CADTH Common Drug Review, Patient Input, Brolicizumab. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0632_Brolicizumab_PI%20Submission.pdf . (data dostępu 06.10.2022 r.)
ChPL Avastin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.09.2022 r.)
ChPL Beovu®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Beovu®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 16.09.2022 r.)
ChPL Eylea®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.09.2022 r.)
ChPL Iluvien®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iluvien®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33334/characteristic (data dostępu: 16.09.2022 r.)
ChPL Kenalog®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kenalog®, https://www.medicines.org.uk/emc/product/6748/smpc#gref (data dostępu 10.10.2022 r.)
ChPL Lucentis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.09.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Macugen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Macugen®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/macugen-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.10.2022 r.)
ChPL Ozurdex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.09.2022 r.)
ChPL Vabysmo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vabysmo®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156771/anx_156771_pl.pdf (data dostępu: 12.10.2022 r.)
ChPL Visudyne®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Visudyne®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161219136707/anx_136707_pl.pdf (data dostępu 13.10.2022 r.)
Ciulla 2021	Ciulla T. A., Pollack J. S., Williams D. F., <i>Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes</i> , Br J Ophthalmol 2021; 105: 216-221
Cohen 2016	Cohen S. R., Gardner T. W., <i>Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema</i> , Dev Ophthalmol 2016, 55: 137-146
Cosh 2019	S. Cosh, I. Carriere, V. Daien, i in., <i>Sensory loss and suicide ideation in older adults: findings from the Three-City cohort study</i> . 2018. hal-01855921v1.
Czajkowski 2020	Czajkowski J. <i>Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem</i> , rozdział 9. /w: Czajkowski J., <i>Profilaktyka zdrowotna narządu wzroku</i> , Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2020
DAE 2015	Deloitte Access Economics, <i>The economic impact of diabetic macular oedema in Australia</i> , https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/au/Documents/Economics/deloitte-au-economics-impact-diabetic-macular-oedema-270415.pdf (data dostępu: 23.08.2022 r.)
Das 2015	Das A., McGuire P. G., Rangasamy S, <i>Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets</i> , American Academy of Ophthalmology 2015; 1375-1394
Demir 2018	Demir E., Southern D., Verner A. i in., <i>A simulation tool for better management of retinal services</i> , BMC Health Serv Res 2018; 18 (759):1-8
Ding 2012	Ding J., Wong T. Y., <i>Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema</i> , Curr Diab Rep 2012; 12:346–354
DRG 2019	Decision Resources Group. 2019. DRG Epidemiology. <i>Age-Related Macular Degeneration</i> . Extrapolated Worldwide Coverage. Published: December 2019 https://decisionresourcesgroup.com/report/epidop0028-biopharma-dry-and-wet-age-related-macular-degeneration/ . (data dostępu: 06.10.2022 r.)
Duphare 2022	Duphare C., Desai K., Gupta P. i in., <i>Diabetic Macular Edema</i> , StatPearls Publishing 2022; 1-12
Edbom-Kolarz 2012	Edbom-Kolarz A., J.T., Marcinkowski, <i>Słabowzroczność spowodowana zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (AMD) i jego praktyczne konsekwencje</i> , Hygeia Public Health 2012, 47(1): 37-43.
EUnetHTA PTJA09 2020	EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. 2020. <i>Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceutical Technologies. Brolicizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)</i> . Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. Report No.: PTJA09. https://www.eunethta.eu .
Fenwick 2018	Fenwick F. K., Man R. E. K., Gan A. T. L. i in., <i>Beyond vision loss: the independent impact of diabetic retinopathy on vision-related quality of life in a Chinese Singaporean population</i> , Br J Ophthalmol 2018; 0:1–6
Figurska 2018	Figurska M., <i>Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – dane z codziennej praktyki klinicznej krajów Europy</i> , Okulistyka 2/2018, 31-35.

Referencja	Opis bibliograficzny
Gabrych 2022	Gabrych A., <i>Zwyrodnienie Plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) i aktualne możliwości terapeutyczne</i> , BIULETYN INFORMACYJNY Zachodniopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej w Szczecinie 2022; 1(104):58-61
Gawęcki 2021a	Gawęcki M., <i>Multimodalna diagnostyka błon podsiatkówkowych, medycyna praktyczna dla lekarzy, Okulistyka 2021 część 1</i> https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/276848,multimodalna-diagnostyka-blon-podsiatkowkowych (data dostępu: 07.10.2022 r.)
Gawęcki 2021b	Gawęcki M., <i>Multimodalna diagnostyka błon podsiatkówkowych, medycyna praktyczna dla lekarzy, Okulistyka 2021 część 2</i> https://www.mp.pl/okulistyka/ekspert/276848,multimodalna-diagnostyka-blon-podsiatkowkowych (data dostępu: 07.10.2022 r.)
Gębka 2014	Gębka A., <i>Optymalizacja leczenia wysiękowej postaci AMD w świetle aktualnej wiedzy klinicznej</i> , Ophthatherapy vol. 1/Nr 1(1)/2014: 13-20.
Gohil 2015	Gohil, R., Crosby-Nwaobi, R., Forbes, A., Burton, B., Hykin, P., and Sivaprasad, S. 2015. <i>Caregiver Burden in Patients Receiving Ranibizumab Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration</i> , PLoS One, 10: e0129361.
Granado-Casas 2019	Granado-Casas M., Castelblanco E., Ramírez-Morros A. i in., <i>Poorer Quality of Life and Treatment Satisfaction is Associated with Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes without Other Advanced Late Complications</i> , J. Clin. Med. 2019; 1-13
Hariprasad 2008	Hariprasad S. M., Mieler W. F., Grassi M. i in., <i>Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema</i> , Br J Ophthalmol 2008; 92:89–92
Heier 2022	Heier J. S., Khanani A. M., Ruiz C. Q. i in., <i>Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials</i> , Lancet 2022; 399: 729–740
Hui 2022	Hui V. W. K., Szeto S. K. H., Tang F. i in., <i>Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome and Treatment Responses – An Updated Review</i> , Asia-Pacific Academy of Ophthalmology 2022; 247-257
ICO 2014	International Council of Ophthalmology, <i>ICO Guidelines for Diabetic Eye Care</i> , https://adst.mp.pl/s/www/mailings/mp/serwisy/okulistyka/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf (data dostępu: 23.08.2022 r.)
Im 2022	Im J.H.B., Jin Y.P., Chow R., Yan P., <i>Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis</i> . Surv Ophthalmol. 2022; 67(4):1244-1251
IOZ 2016	Raciborski F., Klak A., Gawinska E., Figurska M., <i>Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwania cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji</i> . Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Warszawa 2016
Jaffe 2018	Jaffe D. H., Chan W., Bezlyak V. i in., <i>The economic and humanistic burden of patients in receipt of current available therapies for nAMD</i> , J Comp Eff Res 2018, 7: 1125-32.
Jarmak 2014	Jarmak A., <i>Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Część I: epidemiologia, patogeneza, aspekty genetyczne i profilaktyka</i> , Ophthatherapy Vol. 1/Nr 4(4)/2014:221-230.
Jelin 2019	Jelin E., Wisløff T., Moe M. C. i in., <i>Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in a Norwegian population of patients with neovascular age-related macular degeneration compared to a control population</i> , Jelin et al. Health and Quality of Life Outcomes 2019; 17(140):1-9
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 23.08.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#http://id.who.int/icd/entity/1116345240 (data dostępu: 29.09.2022 r.)
Kostrzewa 2015	Kostrzewa B., Rojek A., Gabrys J., Karuga-Kuźniewska E., Staszuk A., Rybak Z., Starcze Zwyródnienie Plamki Żółtej- Choroba Cywilizacyjna XXI wieku, <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna</i> , vol. 21, nr 2, 2015:77-85.
Kunzmann 2018	Kunzmann, K. <i>ASRS Preferences and Trends Survey, State of AMD Retina Care</i> . https://www.hcplive.com/view/asrs-preferences-and-trends-survey-documents-state-of-amd-retina-care . (data dostępu 06.10.2022 r.)
Kuroiwa 2021	Kuroiwa D. A. K., Malerbi F. K., Regatieri C. V. S., <i>New Insights in Resistant Diabetic Macular Edema</i> , <i>Ophthalmologica</i> 2021; 244:485–494
Łądkowska 2020	Łądkowska J., Efektywność terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.
Lee 2015	Lee R., Wong T. Y., Sabanayagam C., <i>Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss</i> , <i>Eye and Vision</i> 2015; 2(17): 1-25
Li 2020	Li J. Q., Welchowski T., Schmid M. i in., <i>Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Br J Ophthalmol</i> 2020, 104: 1077-84.
Loftus 2011	Loftus J. V., Sultan M. B., Pleil A. M., <i>Changes in Vision- and Health-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Pegaptanib Sodium or Sham</i> , <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> 2011; 52(10): 7498- 7505
Maguire 2016	Maguire, M. G., Martin, D. F., Ying, G. S., i in., <i>Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials</i> , <i>Ophthalmology</i> 2016, 123: 1751-61.
Mazhar 2011	Mazhar K., Varma R., Choudhury F. i in., <i>Severity of Diabetic Retinopathy and Health-Related Quality of Life</i> , <i>American Academy of Ophthalmology</i> 2011; 649- 655
Michalik-Marcinkowska 2021	Michalik-Marcinkowska U., Jas I., Misiak A., Dobrowolski D., Program lekowy wysiękowego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – efekty leczenia w oparciu o badania diagnostyczne i ocenę pacjentów, <i>Ophthalmotherapy Vol. 8/Nr 1(29)/2021</i> : 11-18.
Michelotti 2014	Michelotti M. M., Abugreen S., Kelly S. P. i in., <i>Transformational change: nurses substituting for ophthalmologists for intravitreal injections - a quality-improvement report</i> , <i>Clin Ophthalmol</i> 2014; 8: 755-761
Misiuk-Hojto 2006	Misiuk-Hojto M., Hill-Bator A., Marszałik P. i in., <i>Ocena stanu przedmiotowego siatkówki centralnej po laseroterapii w retinopatii cukrzycowej</i> , <i>Diabetologia Kliniczna</i> 2006, 7(6), 390-395
Muc 2017	Muc R., Saracen A., Pinkas J., Grabska-Liberek I., <i>Diabetic macular edema management – international guidelines overview. Zarządzanie cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej – przegląd międzynarodowych wytycznych</i> , <i>Post N Med</i> 2017; XXX(03): 151-156
MZ 2014	Radziewicz-Winnicki I., <i>Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 23233 w sprawie chorób siatkówki oka</i> , Warszawa 2014, https://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=125A5A97 (data dostępu: 06.10.2022 r.)
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, <i>Cukrzyca w liczbach</i> , pacjent.gov.pl 2019 https://pacjent.gov.pl/artukul/cukrzyca-w-liczbach (data dostępu: 06.10.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r.

Referencja	Opis bibliograficzny
Omulecki 2015	Omulecki W., Romaniuk W., Samoliński B., Stankiewicz A., Pacholec M., Gierczyński J., Gryglewicz J., <i>Okulistyka i choroby siatkówki w aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się</i> , Raport Fundacji na rzecz Zdrowego Starzenia się.
Oseka 2021	Oseka M., Jamroz-Witkowska A., Mulak M., <i>Wybrane problemy i wyzwania systemu opieki okulistycznej w Polsce</i> , Ophthatherapy, vol. 8/Nr 1(29)/2021: 5-11.
PAP 2019	Badanie dna oka może uchronić diabetyków przed utratą wzroku, PAP 2019, https://zdrowie.dziennik.pl/cukrzyca/artykuly/613759,eksperci-badanie-dna-oka-moze-uchronic-diabetykow-przed-utrata-wzroku.html (data dostępu: 06.10.2022 r.)
Park 2020	Park J., MSW, Lee O.E., , PhD, <i>Association between vision impairment and suicidal ideation among older adults: Results from National Survey on Drug Use and Health</i> , Disability and Health Journal Volume 13, Issue 4, October 2020, 100939.
Patel 2021	Patel P., Sheth V., <i>New and Innovative Treatments for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD)</i> , J. Clin. Med. 2021, 10, 2436: 1-12.
Peden 2015	Peden, M. C., Suñer, I. J., Hammer, M. E., and Grizzard, W. S. 2015. <i>Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration</i> , Ophthalmology, 122: 803-8.
Pinkas 2016	Pinkas J., Muc R., Radziwiłska-Muc A., Grabska-Liberek I., <i>Diabetic Macular Edema treatment limits in Poland</i> , PRO MEDICINA Foundation 2016
Prenner 2015	Prenner, J. L., Halperin, L. S., Rycroft, C., Hogue, S., Williams Liu, Z., and Seibert, R. 2015. <i>Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and-Motion Study</i> , Am J Ophthalmol, 160: 725-31.e1.
Program Lekowy B70	Program Lekowy B.70 Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)
PTO 2014	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki</i> , https://adst.mp.pl/s/www/okulistyka/Wytyczne_PTO_DME_2014_1.pdf (data dostępu: 23.08.2022 r.)
PTO 2017	Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <i>Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki, PTO</i> , Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Prof. W. Orłowskiego CMKP, Warszawa 2017
PTO 2020	Adamiec-Mroczek J., Grabska-Liberek I., Michalska-Malecka K., i in., <i>Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.</i> , Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2020.
PTO 2021	Szaflik J., Misiuk-Hojto M., Romanowska-Dixon B. i in., <i>Stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako terapii wspomagającej w łagodnej oraz średniozaawansowanej retinopatii cukrzycowej</i> , Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2021, https://pto.com.pl/aktualnosci/stanowisko-grupy-eksperckiej-sulodeksyd-jako-terapia-wspomagajaca-w-retinopatii-cukrzycowej (data dostępu: 13.10.2022)
Regula 2016	Regula J. T., Lundh von Leithner P., Foxton R. i in., <i>Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases</i> , EMBO Mol Med. 2016, 8: 1265-1288
Ricci 2020	Ricci F., Bandello F., Navarra P., Staurenghi G., Stumpp M., Zarbin M., <i>Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches</i> , Int. J. Mol. Sci.2020,21, 8242: 1-40.
Romero-Aroca 2016	Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. i in., <i>Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory</i> , J Diabetes Res 2016; 1-18
Rostron 2012	Rostron, E., and McKibbin, M. 2012. <i>Visual impairment certification secondary to ARMD in Leeds, 2005-2010: is the incidence falling?</i> , Eye (Lond), 26: 933-6.

Referencja	Opis bibliograficzny
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
RP Beovu 2023	AOTMiT, Rekomendacja nr 9/2023 z 23 stycznia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Beovu, brolicuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 ampułkostrzykawką, 0,165 ml, GTIN 07613421034993, we wskazaniu do stosowania programie lekowym B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, Warszawa 2023
Saharinen 2017	Saharinen P., Eklund L., Alitalo K., Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway, <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2017, 16: 635-661
Sahni 2020	Sahni J., Dugel P. D., Patel S. S. i in., <i>Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial</i> , <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2020;138(9):955-963
Sivaprasad 2016	Sivaprasad, S., and Oyetunde, S. 2016. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion, <i>Clin Ophthalmol</i> , 10: 939-46.
Smith 2020	Smith M., Cui R., Odom J.V., Leys M.J., Fiske A., Giving Support and Suicidal Ideation in Older Adults with Vision-Related Diagnoses, <i>CLINICAL GERONTOLOGIST</i> 2020, VOL. 43, NO. 1, 17–23.
Spooner 2019	Spooner K. L., Guinan G., Koller S. i in., <i>Burden Of Treatment Among Patients Undergoing Intravitreal Injections For Diabetic Macular Oedema In Australia</i> , <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> 2019; 12: 1913-21
Staurenghi 2017	Staurenghi G., Feltgen N., Arnold J. J. i in., <i>Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies</i> , <i>Br J Ophthalmol</i> 2018;102:954–958
Świąch-Zubilewicz 2014	Świąch-Zubilewicz A., Dolar-Szczasny J., Mackiewicz J., Jak leczymy i dokąd zmierzamy w terapii AMD?, <i>Ophthatherapy</i> Vol. 1/Nr 1(1)/2014: 4-10.
Ting 2016	Ting D. S., Cheung G. C., Wong T. Y. <i>Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review</i> , <i>Clin Exp Ophthalmol</i> 2016; 44: 260-77
Ustawa 2011	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
Varano 2015	Varano, M., Eter, N., Winyard, S., Wittrup-Jensen, K. U., Navarro, R., and Heraghty, J. 2015. Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): findings from the wAMD patient and caregiver survey, <i>Clin Ophthalmol</i> , 9: 2243-50.
Wątek 2017	Wątek E., Przeździecka-Dołyk J., Misiuk-Hojło M., Zwyródnienie plamki związane z wiekiem: kliniczno-patologiczne spektrum choroby i współczesne metody terapii, <i>Geriatrics</i> 2017; 11: 37-47.
WHO 2020	World Health Organization 2020, Diabetes Fact Sheet, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (data dostępu: 26.08.2022 r.)
Willis 2017	Willis J. R., Doan Q. V., Gleeson M. i in., <i>Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States</i> , <i>JAMA Ophthalmol</i> 2017; 135: 926-32
Wittenborn 2013	Wittenborn J. S., Zhang X., Feagan C. i in., The economic burden of vision loss and eye disorders among the United States population younger than 40 years, <i>Ophthalmology</i> 2013; 120: 1728-1735

Referencja	Opis bibliograficzny
Włodarek 2019	Włodarek D., Czynniki żywieniowe a rozwój związany z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej, Kosmos Problemy Nauk Biologicznych. Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Tom 68/2019 Nr 2 (323):311-319.
Wolf 2020	Wolf R. M., Channa R., Abramoff M. D. i in., <i>Cost-effectiveness of Autonomous Point-of-Care Diabetic Retinopathy Screening for Pediatric Patients With Diabetes</i> , American Medical Association 2020; 1-7
Wood 2016	Wood J. M., Black, A. A., <i>Ocular disease and driving</i> , Clin Exp Optom 2016, 99: 395-401
Wykoff 2018	Wykoff, C. C., Clark, W. L., Nielsen, J. S., Brill, J. V., Greene, L. S., and Heggen, C. L. 2018. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration, J Manag Care Spec Pharm, 24: S3-s15.
Wykoff 2022	Wykoff C. C., Abreu F., Adamis A. i in., Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. The Lancet 2022, 399(10326), 741-755.
Yoshida 2020	Yoshida S., Murakami T., Nozaki M. i in., <i>Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema</i> , Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2021; 259(4):815-836
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AAO 2022	American Academy of Ophthalmology, Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®, 2022.
AAO 2022a	American Academy of Ophthalmology, Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®, Ophthalmology 2020; 127: P66-P145
ADA 2021	American Diabetes Association, Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021, Diabetes Care, 44(Supplement_1), S151-S167.
ESO 2022	Al Qassimi N., Kozak I., Al Karam M. i in., Management of Diabetic Macular Edema: Guidelines from the Emirates Society of Ophthalmology, Ophthalmology and Therapy 2022, 1-14.
EURETINA 2017	Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. I in., Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017, 237(4), 185-222.
FOEP 2017	Tuuminen R., Uusitalo-Järvinen H., Aaltonen V., The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration, ACTA OPHTHALMOLOGICA 2017.
ICO 2018	Wong T. Y., Sun J., Kawasaki R. i in., Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings, Ophthalmology 2018, 125(10), 1608-1622.
IDF 2020	International Diabetes Federation, Clinical Practice Recommendations for Managing Diabetic Macular Edema 2019
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Age-related macular degeneration, 23 January 2018.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Faricimab for treating wet age-related macular degeneration</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta800/resources/faricimab-for-treating-wet-agerelated-macular-degeneration-pdf-82613243170501 (data dostępu 22.08.2022 r.)
NICE 2022a	National Institute for Health and Care Excellence, Faricimab for treating diabetic macular oedema, https://www.nice.org.uk/guidance/ta799 (data dostępu 16.09.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
PBAC 2022	FARICIMAB, Solution for intravitreal injection 28.8 mg in 0.24 mL vial, Solution for intravitreal injection 24.0 mg in 0.2 mL syringe, Vabysmo®, patients with nAMD, Roche Products Pty Limited., https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/faricimab-neovascular-wet-age-related-macular-degeneration (data dostępu: 12.10.2022 r.)
PBAC 2022a	FARICIMAB, Solution for intravitreal injection 28.8 mg in 0.24 mL vial, Solution for intravitreal injection 24.0 mg in 0.2 mL syringe, Vabysmo®, patients with visual impairment due to diabetic macular oedema (DMO), Roche Products Pty Limited., https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/faricimab-diabetic-macular-oedema-solution-for-intravitreal-injection-28-8mg-in-0-24mL (data dostępu: 12.10.2022 r.)
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Current Topics in Diabetes 2022, Curr Top Diabetes 2022; 2 (1): 1–134
PTO 2017	Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki, Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017
PTO 2020	Adamiec-Mroczek J., Grabska-Liberek I., Michalska-Matecka K., i in., <i>Wytyczne leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.</i> , Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2020.
RCO 2020	Amoaku W. M., Ghanchi F., Bailey C. i in., Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group, Eye 2020, 34(1), 1-51.
RCO 2021	The Royal Collage of Ophthalmologist, Commissioning Guidance Age Related Macular Degeneration Services: Executive Summary, June 2021.
RCO 2021a	The Royal Collage of Ophthalmologist, Commissioning Guidance Age Related Macular Degeneration Services, June 2021.
RCO 2021b	The Royal Collage of Ophthalmologist, The Way Forward Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy Options to help meet demand for the current and future care of patients with eye disease, 2021
SCOP 2022	Kałużny J., Rejda R., Rękas M., Wylęgała E., Figurska M., Matysik-Woźniak A., Teper S., Wytyczne Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich dotyczące iniekcji doszkliskowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD, 2022.